

Б.А. АЛЯБИ, Ж.К. УЗОКОВ

МЕТАБОЛИК СИНДРОМ
ВА АРТЕРИАЛ
ГИПЕРТЕНЗИЯ



Б.А. АЛЯВИ, Ж.К. УЗОКОВ

МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ



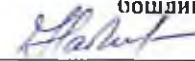
ТОШКЕНТ
«NISO POLIGRAF»
2017

ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

«РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ РЕАБИЛИТАЦИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ» АЖ

«КЕЛИШИЛГАН»

Илмий – текшириш фаолиятини
мувофиқлаштириш Булими
бошлиғи



Набиев Т.А.

« 14 » 11 2016 й.

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

Фарми на ўқув юртлари Бош
Фармаси бошлиғи

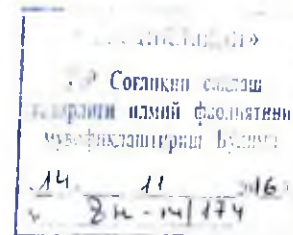


Исмаилов У.С

11 2016 й.

МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Монография



ТОШКЕНТ
«NISO POLIGRAF»
2017

УЎК 616.12-008.331.1
КБК 54.10
А 57

Тузувчилар:

- Аляви Б.А.* – «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» АЖ катта илмий ходими, т.ф.д.
Узоков Ж.К. – «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» АЖ кичик илмий ходими

Такризчилар:

- Кенжаев М.Л.* – «Республика шошинч тиббий ёрдам илмий маркази» бош илмий ходими, т.ф.д.
Абдуллаев А.Х. – «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» АЖ бош илмий ходими, т.ф.д.

Монография ЎзР ССВ «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» АЖ муаммоли комиссиясида кўриб чиқилди
(25/10/2016 йилдаги №1 сонли баённома)

Монография «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» АЖ Илмий Кенгаши томонидан тасдиқланди ва чоп этишга тавсия қилинди
(31/10/2016 йилдаги №10 сонли баённома)

Аляви Б.А.

Метаболик синдром ва артериал гипертензия. /Б.А. Аляви, Ж.К. Узоков. – Т.: «Niso Poligraf», 2017. – 144 б.

Монографияда метаболик синдром ва артериал гипертензиянинг хавф омиллари, патогенези, замонавий ташхислаш усуллари ва даволашнинг долзарб муаммолари ҳамда артериал гипертензия ва метаболик синдромнинг прогностик аҳамиятига доир маълумотлар тўлиқ ўз аксини топган. Бунда асосий эътибор метаболик синдром ва артериал гипертензия орасидаги ўзаро боғлиқлик ҳамда антигипертензив давонинг нозик қирраларига алоҳида урғу берилган.

Монография кардиолог, терапевт, умумий амалиёт шифокори, ушбу соҳа устида фаолият олиб бораётган ёш олимлар ҳамда тиббиёт олийгохларининг магистратура ва клиник ординатура талабалари учун мўлжалланган.

УЎК 616.12-008.331.1
КБК 54.10

ISBN 978-9943-4867-0-6

© «Niso Poligraf», 2017

МУНДАРИЖА

Қисқартмалар рўйхати.....	6
Сўз боши.....	8
1-боб. Кириш, метаболик синдром ва артериал қон босими.....	10
2-боб. Хавф омиллари	23
3-боб. Метаболик синдром ва артериал гипертензияда этиологик омиллар ва қон-томир патофизиологияси.....	28
4-боб. Метаболик синдром ва артериал гипертензияда нишон органлар зарарланиши.....	51
5-боб. Метаболик синдром алоҳида компонентларини ташхислаш	58
6-боб. Метаболик синдром ва артериал гипертензияли беморларни даволаш тамойиллари.....	69
7-боб. Артериал гипертензияда метаболик синдромнинг прогностик қиймати.....	79
8-боб. Метаболик синдромда суткалик артериал қон босими	83
9-боб. Метаболик синдром ва коморбид ҳолатлар.....	86
10-боб. Йирик клиник тадқиқотлар.....	102
Фойдаланилган адабиётлар.....	113

ҚИСҚАРТМАЛАР РҲЙХАТИ

ААФ	– ангиотензин айлантирувчи фермент
ААФИ	– ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори
АГ	– артериал гипертензия
АРБ	– ангиотензин рецептори блокаторлари
АҚБ	– артериал қон босими
БЖССТ	– Бутун Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти
БМҚАЎБ	– бош мияда қон айланишини ўткир бузилиши
БМҚТК	– бош мия қон-томир касалликлари
ВНТ	– вегетатив нерв тизими
ВО	– Виллебранд омили
ГИ	– гиперинсулинемия
ГТБ	– глюкозага толерантликнинг бузилиши
ГЮ	– гликемик юкланиш
ДҚБ	– диастолик қон босими
ЗЖПЛП-Х	– зичлиги жуда паст липопротеин холестерини
ЗПЛП-Х	– зичлиги паст липопротеин холестерини
ЗЮЛ-Х	– зичлиги юқори липопротеин холестерини
ЗЎЛП-Х	– зичлиги ўртача липопротеин холестерини
ИЛ	– интерлейкин
ИЧ	– инсулинга чидамлилиқ
ИЧС	– инсулинга чидамлилиқ синдроми
КХТ	– касалликларни халқаро таснифи
МС	– метаболик синдром
ОИТ	– ошқозон ичак тракти
ОҚТ	– оқ қон таначалари
ПАИ-1	– плазминоген активатор ингибитори-1
ҚА	– қорин айланаси
СБК	– сурункали буйрак касалликлари

СГБ	– сахарги гликемияни бузилиши
СНТ	– симпатик нерв тизими
СҚБ	– систолик қон босими
ТГ	– триглицеридлар
ТВИ	– тана вазн индекси
TNF- α	– ўсма некрози омили- α
УХ	– умумий холестерин
ХМ	– хиломикрон
ЮИК	– юрак ишемик касаллиги
ЮРВ	– юрак ритми вариабеллиги
ЮССРО	– юқори сезувчанликдаги С реактив оксили
ЮҚС	– юрак қисқаришлари сони
ЮҚТК	– юрак қон-томир касалликлари

*Ҳеч бир гап қолмади маълум бўлмаган,
Жуда оз сир қолди мавҳум бўлмаган.
Билимим ҳақида чуқур ўйласам,
Билдимки, ҳеч нарса маълум бўлмаган!*
Абу Али ибн Сино

СЎЗ БОШИ

Ҳозирги кунда артериал гипертензия муаммоси клиник тиббиётнинг энг етакчи ва долзарб масалаларидан бири бўлиб, беморларда юрак қон-томир касалликлари асоратлари ривожланишида ва аҳоли ўртасида вақтдан илгари ўлим ҳолатларини кўпайишида хавф омилларидан бири сифатида қаралади. Бутун Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг (БЖССТ) охириги йиллик ҳисоботларига кўра, артериал гипертензия юрак қон-томир касалликларининг асоратлари ривожланишида энг муҳим хавф омиллари сифатида таърифланди (БЖССТ, 2013). РЯОСАМ тадқиқот натижаларига кўра, 2 ёки ундан кўп юрак қон-томир касалликлари хавф омилларини бирга учраши тўсатдан коронар ўлим, миокард инфаркти ва бош миёда инсулт ривожланишини бир неча бор ортишига олиб келади (Чернышева С.Ю., 2014).

Метаболик синдром 2 тип қандли диабет ва юрак қон-томир касалликлари ривожланишига олиб келадиган хавф омиллари йиғиндиси бўлиб, беморда қуйидаги 5 та хавф омилларидан 3 таси мавжуд бўлса, МС ташхиси қўйилади, яъни: қорин айланасининг катталиги (эркакларда >102 см, аёлларда >88 см); триглицеридлар ≥ 150 мг/дл; ЗЮЛП-Х <40 мг/дл эркакларда ва <50 мг/дл аёлларда; СКБ ≥ 130 мм.см.уст. ёки ДҚБ ≥ 85 мм.см.уст.; наҳорги қондаги глюкоза >100 мг/дл; ҳамда гипертриглицеридемия, гипертензия, гипергликемия ва кам миқдордаги ЗЮЛП-Хларни даволашда дори воситалари қабул қилаётган беморлар.

Артериал гипертензия, абдоминал семириш ва метаболик синдромнинг бошқа компонентларини полиэтиологик бўлиши, беморларни маълум бир қисмида инсулинорезистентликни бўлмаслиги, инсулинорезистентлик ривожланганидан кейин яққол ифодаланган клиник симптомларни юзага чиқишини кечикиши метаболик син-

дромга ўз вақтида, тўғри ташхис қўйишни маълум бир миқдорда қийинлаштиради. Бундай беморларни даволашда симпатик нерв тизими фаоллиги, метаболик жараёнлар ва психосоматик статусга таъсир қиладиган антигипертензив воситалардан фойдаланмасдан туриб, фақатгина империк терапиядан фойдаланишни ўзи етарли бўлмайди. Ушбу муаммо устида бир қанча текширувлар ўтказилган бўлишига қарамасдан, ҳозиргача артериал гипертензия ва метаболик синдромли беморларни даволаш долзарб муаммолардан бири саналади.

Ушбу монография метаболик синдром ва артериал гипертензия ҳақидаги ҳозирги кунгача бўлган энг замонавий билимларни ўз ичига олган. Муштарийларга қулайлик туғдириш мақсадида кўпгина маълумотлар алоҳида схема ва расм кўринишида тақдим этилган. Монография асосий қисмининг сўнгида шифокорлар билиши лозим бўлган, МС ва АГ га алоқадор энг йирик клиник тадқиқотлар келтириб ўтилган.

Ушбу монографияда ўрин олган кўпчилик маълумотлар «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» АЖ да профессор Аяви А.Л. раҳбарлиги остида олиб борилган илмий тадқиқот натижалари ҳисобланади. Бир қанча келтирилган тадқиқот натижалари ушбу илмий-амалий тиббиёт марказида тадбиқ этилган. 2015 йил профессор Аяви А.Л. раҳбарлиги остида «Метаболик синдром» номли монография чоп этилди. Ҳозирда тақдим этилаётган монография ўтган йилги нашр этилган монографиянинг узвий давоми ҳисобланади.

Муаллифлар мазкур монографиянинг мазмуни ва ёзилиш шакли бўйича муштарийлар томонидан холисона билдирилган барча танқидий фикр ва мулоҳазаларни, талаб ва истақларини қабул қиладилар ҳамда олдиндан миннатдорчилик билдирадилар.

1-боб. КИРИШ, МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АРТЕРИАЛ ҚОН БОСИМИ

Кириш

Юрак қон-томир касалликлари (ЮҚТК) аҳоли орасида кенг тарқалган бўлиб, ногиронлик ва ўлим ҳолатларининг асосий сабабчиси ҳисобланади ва шу боис, мазкур касалликлар дунёнинг барча ривожланган давлатлари иктисодиётига катта зарар етказмоқда. Шу сабабдан, ЮҚТК нафақат тиббиёт ходимлари учун, балки давлат миқёсидаги муаммо ҳисобланади. Бутун Жаҳон Соғлиқни Саклаш Ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда йилига юрак қон-томир касалликлари туфайли 17,4 миллион киши вафот этмоқда. Республикамиз кардиологлари илмий изланишлари натижаларидан маълум бўлишича, юрак касалликлари аҳоли орасида кенг тарқалганлигининг асосий сабаблари ушбу хасталикларни келтириб чиқарувчи қуйидаги хавф-хатар омиллари бўлиб, булар: 18 ёшдан ошган аҳолининг 25 фоизида артериал қон босими ошиши (гипертония) касаллиги, қонда холестерин миқдори ошиши – 30 фоиз, жисмонан кам ҳаракатда бўлиш – 50 фоиз, тана вазни ортиқлиги (семизлик) – 40 фоиз, эркалар орасида тамаки чекиш – 54 фоизни ташкил қилмоқда. Умуман олганда, юрак қон-томир касалликларидан содир бўлаётган ўлимларнинг 90 фоизга яқини юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ҳамда артериал гипертензия (АГ) ва уларнинг асоратлари (миокард инфаркти, бош мия инсульти, юрак етишмовчилиги, аритмиялар) билан боғлиқ.

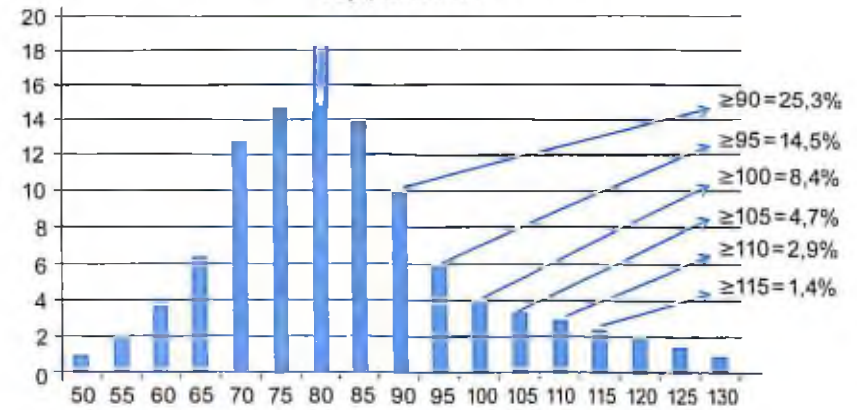
Артериал қон босими

Қон босими ҳар қандай популяцияда юқорига кўтарилиб, сўнг пастга тушадиган гауссан (қўнғирок шаклдаги) кўринишидаги нормал, узлуксиз, бўлинган модель бўлиб, артериал гипертензия ушбу бўлинишнинг юқори қисмини ифодалайдиган клиник ҳолат ҳисобланади. 1-диаграммада АҚШ да 30–69 ёшли, 158906 та инсонда қон босимини ўлчаб, артериал гипертензияни аниқлаш ва кузатиш дастури доирасида ДҚБ эгри чизик графиги кўрсатилган.

Қон босимининг якуний қиймати генетик ва атроф-муҳит омилларининг ўзаро таъсири натижаси ҳисобланади (1-схема). Қон босимини нормотензив ва гипертензив деб гуруҳларга ажратиш шартли равишда олинганлиги кўриниб турибди.

Артериал гипертензия, энг кенг тарқалган ЮҚТ патологияси бўлиб, ривожланган давлатлар вояга етган аҳолисининг 20–50% да кузатилади. АГ билан касалланиш ёш ортиши билан кўпайиб боради ва 50 ёшдан ошган аҳолининг 50% дан кўпроғида кузатилади.

ДҚБнинг даражасига қараб АГнинг тарқалганлиги



1-диаграмма. ДҚБ (мм.см.уст.)

АГ ни аниқлаш ва кузатиш дастури доираси давомида 30-69 ёшли 158906 та инсонни текширувдан ўтказилганда ДҚБ нинг даражаларга мувофиқ учраши (Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The Hypertension Detection and Follow-up Program. A progress report. Cir. Res 1977; 40 (Supple 1):1106-9).



1-схема. «Ташқи муҳитни ўзаро таъсири».

Полиген ирсият. Қон босимининг кўп омилли табиати. Қон босими генлар ва ташқи муҳит омиллари билан эпистаз ва ген атроф-муҳит таъсири орқали бошқарилади.

Қон босими ЮҚТ касалликлари учун хавф омили сифатида

Юқори қон босими йирик эпидемиологик тадқиқот натижаларига кўра аёлларда ҳам, эркакларда ҳам ЮҚТК, ЮЕ, инсульт, периферик артерия касалликлари, буйрак етишмовчилиги ва бўлмачалар фибриляцияси каби касалликлар учун хавф омили саналади. Кузатувларга қараганда қон босими когнитив фаолият билан тескари боғланишга эга, яъни артериал гипертензияда деменция учраши ортиб боради. Узоқ йиллар ДҚБ, СҚБ га қараганда мия қон-томир касалликлари ва ЮҚТК ривожланишида устунроқ предиктор (даракчи) ҳисобланган. Бу эса 1990 йилларгача ўтказилган ДҚБни киритиш мезони ҳисобланган артериал гипертензияга дахлдор кўпгина рандомизацияланган тадқиқотларда ўз аксини топган. Изоляцияланган систолик артериал гипертензияли беморлар ушбу тадқиқотларга киритилмаган. Шунга қарамай, 1990 йилгача ва ундан кейин ўтказилган кўпгина кузатувлар ҳам систолик, ҳам диастолик қон босимини узлуксиз, изчил ва мустақил равишда инсульт ва ЮҚТ касалликлари ривожланишидаги хавф омили эканлигини кўрсатишди.

1 миллион субъектни қамаган кузатувларга қараганда, СҚБ 115 мм.с.м.уст. ва ДҚБ 75 мм.с.м.уст. бўлганда ЮҚТК ва инсультдан ўлим прогрессив равишда ортиб бориши аниқланган. 40–89 ёш оралиғидаги барча ёшлиларда хавф омили юқори бўлади. СҚБ 20 мм.с.м.уст.га ёки ДҚБ 10 мм.с.м.уст.га ошиши ЮҚТК ва инсультдан ўлимни 2 баравар ошишига олиб келади.

Бундан ташқари, «Framingham Heart Study» тадқиқотининг кўрсатишича, қон босими қийматини 130-139/85-89 мм.с.м.уст. бўлиши, ЮҚТК ривожланиш хавфини 2 марта оширадиган ҚБ 120/80 мм.с.м.уст.дан кичик бўлишига қараганда кўпроқ хавф омилига эга эканлиги аниқланди.

СҚБ ва ДҚБ ошиши билан ЮҚТК хавфи ортишидаги факт шундан иборатки, кўпчилик вояга етган аҳолида СҚБ ёш ортган сари ортиб боради, ДҚБ эса эркакларда 60 ёшгача, аёлларда 70 ёшгача ортиб боради, сўнг секин камайишни бошлайди. Кўпгина тадқиқотлардан биламизки, пульс босими (СҚБ ва ДҚБнинг фарқига тенг) систолик ва диастолик қон босимига қараганда ЮҚТК асоратлари ривожланишида яхшироқ предиктор ҳисобланади. Аммо, яқинда 61 та тадқиқотни ўз ичига олган 1 миллион бемор-

да ўтказилган мета-анализ натижаларига қараганда СҚБ ҳам, ДҚБ ҳам пульс босимига қараганда ЮҚТК ва инсультдан ўлим ривожланишида мустақил предиктор эканлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, ушбу мета-анализни кўрсатишича, 55 ёшдан кейин пульс босимининг таъсири кучаяди.

АҚБ юқори бўлган инсонларда, нормотензивларга қараганда ЮҚТК нинг бошқа хавф омиллари (қандли диабет, инсулинга чидамлик, дислипидемия) ва нишон органларнинг зарарланиши кўпроқ учрайди.

Популяцион стратегия

Илгари асосан қон босими юқори бўлган беморларни даволашга асосий эътибор қаратилган. Бироқ, бу «юқори хавф» стратегияси кўпинча эътиборга олинмаган, аҳолини кўп қисмида кузатиладиган «паст хавф» беморларга нисбатан олганда умумий ўлим ва ногиронликни камайтиришда кичик бир қисмни ташкил этади, холос.

Кўпинча АҚБ биров кўтарилган беморларни даволашда антигипертензив воситалардан фойдаланилади. Аммо Rose ва ҳамкасбларининг кўрсатишича (Rose et al. 2009), аҳоли орасида қон босимини пасайтиришда ош тузини истеъмолини камайтириш кўпроқ самарали ҳисобланади. Rose кўрсатишича, қон босимини 2 мм.с.м.уст.га камайтириш артериал гипертензиядан умумий хавфни сезиларли даражада камайтиради. Stamler ва ҳамкасбларининг кўрсатишича, СҚБ ни 2 мм.с.м.уст. га камайтириш инсультдан ўлим кўрсаткичини 6% га, СЮЕ дан ўлимни 4% га, умумий ўлим кўрсаткичини эса 3% га камайтиради (Stamler et al. 1986).

СҚБ ўзгаришини ўлим кўрсаткичига таъсири

Ташқи муҳит омилларидан қуйидагилари қон босимига таъсир қилади: парҳез, жисмоний ҳаракат, психосоциал омиллар. Парҳез омиллари қон босими гомеостазини таъминлашда устувор роль ўйнайди. ҚБ нормал ва юқори нормал бўлган инсонларда парҳезни кўллаш, АГ ривожланишини олдини олишда ва ҚБ сабаб ривожландиган асоратлар хавфини камайтиришда ўзига хос устунликка эга. ҚБ ни пасайтиришга олиб келадиган ҳаёт тарзи ўзгаришларига тана вазни ортиқча ва семиз беморларда вазни меъёрлаштириш, ош тузини кам истеъмол қилиш, мева ва сабзавотларга бой таомларни кўпроқ истеъмол қилиш, тўйинган ёғ ва холестерин истеъмолини камайтириш киради (Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH] – like diet).

Radon va ҳамкасблари ўз тадқиқотида Испан популяциясида ҚБни назорати ва инспекциядан ўлим орасидаги фарқни кўрсатишди (Radon et al., 2003). ҚБни яхши назорат қилмаслик ва ЭКГда чап қоринча гипертрофиясининг бўлиши, инспекция ва ўлимнинг асосий омили бўлиб хизмат қилади. Инспекциянинг 54% ва ЮИКнинг 47% қон босими юқори бўлиши билан алоқадор (Lawes S.M. et al., 2008). Бу ўртача 7,6 миллион вақтдан илгариги ўлим дегани.

Артериал гипертензия глобал муаммо сифатида

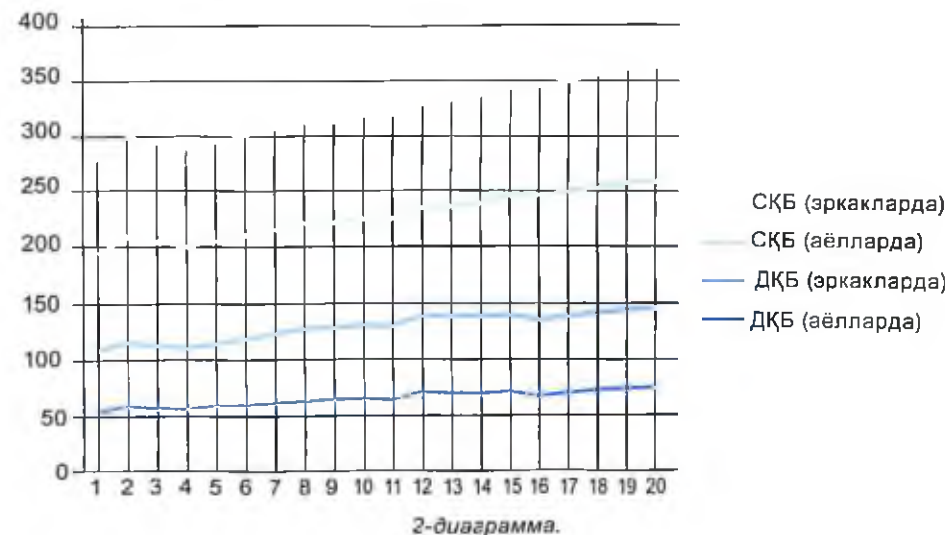
2000 йилнинг маълумотларига қараганда дунё аҳолисининг 26,4% да (26,6% эркаклар ва 26,1% аёллар) АГ мавжуд ва бу кўрсаткич 2025 йилга бориб 29,2% га (29% эркаклар ва 29,5% аёллар) кўпайиши баъшорат қилинмоқда. Дунёнинг турли қисмларида АГ тарқалиши турлича бўлиб, эркакларда АГ энг кўп учраши Лотин Америкаси ва Кариб давлатларига тўғри келади, аёлларда эса Словакияда АГ билан қасалланиш энг кўп кузатилади (Kearney et al., 2005). Эркакларда ҳам, аёлларда ҳам АГ энг кам учрайдиган минтақа Осиё давлатлари бўлди, яъни Корея, Тайвань, Тайланд. Гарчи, АГ билан қасалланиш ривожланган давлатларда (37,3%) ривожланаётган давлатларга нисбатан (22,9%) кўп учраса-да, ривожланаётган давлатлар аҳолисининг кўпгина қисми АГ дан сезиларли азият чекади.

Қон босими ва ёш

Артериал қон босими ва ёш орасидаги муносабатлар турли хил иктисодий статусли аҳоли ўртасида бир қанча қўндаланг (cross-sectional) тадқиқотларда ўз аксини топган. Ривожланган давлатларда АҚБ ва ёш ўртасидаги муносабатларни ёритувчи тадқиқотларда самарали хулосалар олинган.

Болалик ва ўсмирлик. Бу ёшдаги аҳоли орасидаги энг муҳим маълумотлар «Болалардаги АҚБ назорати 2-ишчи гуруҳи» («The Second Task Force on Blood Pressure Control in Children») томонидан тақдим қилинган. АҚШ ва Буюк Британиядаги 9 та қўндаланг тадқиқотлар 70000 болани ҚБ ҳақидаги маълумотларни ўз ичига олган бўлиб, АҚБ ўтирган ҳолатда, симобли сфигмоманометр (гўдақларда Допплер Ультратовуши) орқали аниқланган. Тадқиқотлардаги маълумотларни таҳлил қилишда ягона методологияни сақлаб қолиш мақсадида, 1-ўлчов инобатга олинган. 3–12 ёшли болаларда IV Қортовқон тони қайт этилган, 13–18 ёшли ўсмирларда эса IV ва V Қортовқон тонлари қайт этилган. Чақалоқ энди туғилганда АҚБ 70/50 мм.см.уст.га тенг бўлади ва систолик артериал қон босими 1-ёшни

охирига келиб 94 мм.см.уст.гача ошиб боради. Аксинча ДҚБ эса бор-йўғи 2 мм.см.уст.га ошади. 2–3 ёшда СҚБ ва ДҚБда барқарор ўзгариш қайд этилмайди. 4 ёшдан кейин болалик ва ўсмирлик даври мобайнида АҚБ ни прогрессив ошиб бориши қайд этилади (2-диаграмма).



СҚБ ни ошиб бориши (1–2 мм.см.уст./йилига) ДҚБ нинг ошиб боришидан кўра (0,5–1 мм.см.уст./йилига) яққолроқ намоён бўлади. Қон босимининг ошиб бориши болалар ва қизларда 10 ёшгача деярли бир хил, ўсмирларда эса ўртача ҚБ (айниқса, СҚБ) ўғил болаларда қизларга нисбатан юқорирок. 18 ёшда ўғил болаларда СҚБ қизларга нисбатан 10 мм.см.уст.га, ДҚБ эса 5 мм.см.уст.га юқори бўлади. Турли хил этник гуруҳдаги (кавказ, испан америкалик, қора танли) болаларда ва ўсмирларда ҚБ да деярли фарқ кузатилмайди.

Метаболик синдром

Миллий Холестерин Таълим Дастурининг Вояга Етганларни Даволаш Гуруҳи (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III – АТР III) метаболик синдромни юрак қон-томир қасалликлари ривожланишидаги кўп қиррали хавф омили сифатида қабул қилишни тавсия этди. АТР IIIнинг ушбу ҳисоботидан кейин метаболик синдромга бўлган қизиқиш кескин қучайди. Метаболик синдромнинг бир қанча аспекти унинг клиник амалиётга қенг тадбиқ этилиши кераклигини исботлайди. Уларга: 1) асосий клиник оқибатлар, 2) метаболик компонентлар, 3) патогенези, 4) таъхислаш

учун клиник мезонлар, 5) клиник окибатлар учун хавф, ва б) терапевтик аралашувлар киради.

Ва ниҳоят, метаболик синдромли беморларда кўп кузатиладиган бир қанча клиник ҳолатлар мавжуд бўлиб, уларга: тухумдонлар поликистоз синдроми, астма, ёғли жигар, холестеринли ўт тошлари, уйку бузилишлари ва хавфли ўсмаларнинг бир қанча турлари киради.

Grundy ва ҳамкасблари маълумотларига қараганда қуйидаги 5 та ҳолат метаболик синдромни вужудга келтиради (Grundy et al., 2006):

- Атероген дислипидемия;
- Юқори қон босими;
- Юқори глюкоза микдори;
- Прояллиғланиш ҳолати;
- Протромботик ҳолат.

Шу билан бир қаторда, Grundy ва б. қуйидаги омилларни метаболик синдром ривожланишидаги хавф омилларга киритишди (Grundy et al., 2008):

- Семизлик (абдоминал);
- Атероген пархез;
- Бирламчи инсулинга чидамлик;
- Ёшнинг катталиги;
- Гормонал ҳолат.

Атероген дислипидемия – аполиппротеин (апо) В, триглицеридлар ва кичик паст зичликдаги липопротеин таначаларининг ортиши ҳамда ЗЮЛП-Х концентрациясининг камлиги билан характерланади. Қон босимининг юқори бўлиши семизлик ва инсулинга чидамлик билан узвий боғланган. Глюкоза микдорининг ошиши глюкозага толерантликнинг бузилиши (ГТБ), наҳорги гликемияни бузилиши ва гипергликемияда (қандли диабет) кузатилиши мумкин. Прояллиғланиш ҳолати С-реактив оксил микдорининг ортиши ва бунинг натижасида айланиб юрувчи ёки туқима даражасидаги яллиғланиш цитокинлари микдорини кўпайиши билан характерланади. Протромботик ҳолат плазма плазминоген активатор ингибитори-1 ва фибриноген даражасининг юқорилиги билан характерланади.

Метаболик синдром асосида ётувчи энг муҳим хавф омилларидан бири семизлик ва инсулинга чидамлик. АТР III ҳисоботида келтирилганидек, семизлик эпидемия кўринишида учрайдиган АКШ да МС нинг ҳам тарқалиши юқори. Айниқса, абдоминал семизлик метаболик синдром билан узвий алоқадор. Ушбу алоқадорликни

адипоцитлардан ажраладиган қуйидаги омиллар таъминлаб беради: тўйинмаган ёғ кислоталар, цитокинлар, плазминоген активатор ингибитори-1 ва адипонектин. Ортиқча тўйинмаган ёғ кислоталар липидлар билан жигар ва мушакларни ортиқча юкланишига олиб келади, бу эса ўз навбатида мушаклар ва жигарда инсулинга чидамлик ривожланишига ва жигардан глюкозани чиқарилишига сабаб бўлади. Ёғ туқимадан ажралган ортиқча цитокин ва ПАИ-1 протромботик ҳолатга таъсир килади.

Инсулинга чидамлик метаболик синдром учун энг муҳим иккинчи хавф омилли ҳисобланади. Танада ёғ туқима микдорининг ортиши инсулиннинг сезувчанлигини камайтиради. Категорик семиз инсонларда (ТВИ>30 кг/м²) постпрондиал гиперинсулинемия ва шунга мувофиқ инсулинга чидамликни камлиги кузатилади. 1988 йили Reaven таклиф қилган синдром X, кейинчалик бир қанча Халқаро Илмий Ташкилотлар томонидан ўзгартирилиб, метаболик синдром учун ҳар хил мезонлар тавсия қилинди (Reaven et al., 1988). Яқинда Халқаро Диабет Уюшмаси, Америка Юрак Ассоциацияси, Миллий Юрак, Упка ва Қон Институти биргаликда метаболик синдромнинг уйғунлашган таърифини ишлаб чиқишди ва ҳозирда ушбу таъриф мезонларидан кенг фойдаланилмоқда.

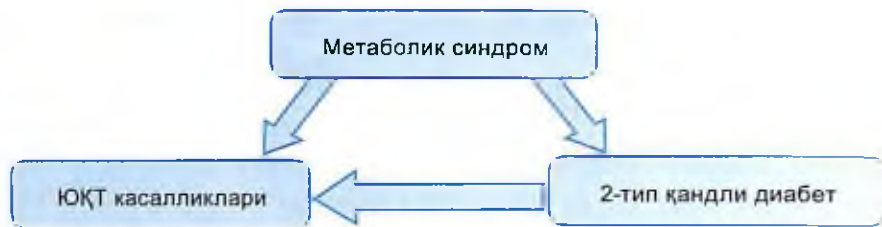
«Framingham Heart Study» тадқиқотларига қараганда ёлғиз МС нинг ўзи янги ЮҚТК ривожланиш хавфини 25% га оширади. МС ли беморларда ЮҚТК ривожланиш нисбий хавфи МС сиз беморларга қараганда 2 баробар юқори. МС ли беморларда ҚД ривожланиш хавфи эса ушбу синдром бўлмаган беморларга қараганда 5 баробар юқори бўлади.

1-жадвал

Метаболик синдромнинг аниқланиши

Метаболик синдромни аниқланиши
Бир қанча ЮҚТ хавф омиллари
Хавф омиллари битта одамда ривожланади
Хавф омиллари метаболик келиб чиқиш характерига эга
Метаболик синдром негизда ётган хавф омиллар генетик ва ортирилган характерга эга
Алоҳида инсон ва аҳоли орасида турли хил шаклланади

Метаболик синдром атеросклеротик юрак қон-томир касалликлари учун кўп негизли хавф омилли саналади. У бир қанча хавф омилларнинг битта одамда учраши билан характерланади. МС нинг патофизиологик асоси ҳалигача тўлиқ ўрганилмаган. Шунга қарамай, бир қанча ортирилган ва генетик характерли хавф омиллар МС ривожланишида муҳим роль ўйнайди (1-жадвал).



2-схема. Метаболик синдромнинг асосий клиник натижалари.

Атеросклеротик юрак қон-томир касалликлари МСнинг асосий клиник натижаларидан бири саналади. Шу билан бирга, МС 2 тип қандли диабет ривожланиши билан ҳам узвий боғлиқ. ҚД ривожланганда, у атеросклеротик ЮҚТК ривожланиши учун қудратли хавф омилига айланади (2-схема).

2-жадвал

Метаболик синдромнинг иккиламчи клиник натижалари

Метаболик синдромнинг иккиламчи клиник натижалари
Ёғли жигар
Холестеринли ўт тошлари
Тухумдонлар поликистоз синдроми
Уйқудаги апноэ

Атеросклеротик юрак қон-томир касалликлари ва 2 тип қандли диабетга қўшимча равишда метаболик синдромда қуйидаги иккиламчи клиник натижалар ҳам ривожланади: ёғли жигар, холестеринли ўт тошлари, тухумдонлар поликистоз синдроми, уйқудаги апноэ. Ҳар бир компонентнинг ривожланиш механизми ҳалигача тўлиқ ўрганилмаган яъни МС юқоридаги патологик ҳолатларнинг тўғридан-тўғри сабабими ёки фақат улар билан алоқадорликка эътибор берган савол ҳанузгача ўз тасдиғини топмаган (2-жадвал).

Атеросклеротик юрак қон-томир касалликларининг 5 та хавф омиллари метаболик синдромни ташкил этади: атероген дислипидемия, қон босимининг кўтарилиши, қондаги глюкозанинг юқорилиги, протромботик ҳолат ва прояллийланиш ҳолати. Атероген дислипидемия бир қанча липопротеин бузилишларидан ташкил топади (4-жадвал). Қон босимининг кўтарилиши кўпинча артериал гипертензия билан характерланади. Қонда глюкоза миқдорининг ошиши, ҳамма беморда учрамаслиги мумкин аммо, метаболик синдромли беморда вақт ўтиши билан уни учраши ортиб боради. Протромботик ҳолат коагуляция тизимидаги бир қанча бузилишлар билан характерланади. Прояллийланиш ҳолати яллийланиш стимуллари ва иммун тизимини гипержавобга мойиллиги билан характерланади (3-жадвал).

Метаболик синдромнинг хавф омиллари

Метаболик синдромнинг хавф омиллари
Атероген дислипидемия
Қон босимини кўтарилиши
Қонда глюкозанинг юқорилиги
Протромботик ҳолат
Прояллийланиш ҳолати

4 хил липопротеин бузилишлари атероген дислипидемияни ташкил этади. Апо В липопротеинлар миқдори плазмада юқори бўлади. Улар ўз навбатида зичлиги паст ва зичлиги ўта паст липопротеинлардан ташкил топади. ЗЖПЛП-Хларни миқдорининг ортиши триглицеридлар миқдорининг юқори бўлиши билан бирга кузатилади (4-жадвал).

4-жадвал

Атероген дислипидемия

Атероген дислипидемия
Апо В миқдорининг ошиши
Триглицерид ва липопротеид колдикларининг ортиши
Кичик, кам зичликдаги липопротеин заррачалари
ЗЮЛП-Х миқдорининг камайиши

Бир қанча метаболик хавф омиллар метаболик синдром билан бирга кузатилади. Ҳар қайси хавф омилнинг атеросклеротик ЮҚТК ривожланишидаги аниқ таъсирини баҳолаш мушкул. Аммо, адабиётларда ҳар қайси метаболик хавф омили атеросклероз жараёнларини сабаби бўлиши мумкинлигини исботловчи далиллар етарлича (3-схема).



3-схема. ЮҚТКдаги метаболик хавф омилларининг механик боғлиқлиги.

Метаболик синдромни тарқалганлиги

Дунё бўйича метаболик синдромнинг тарқалганлиги 10–84% орасида бўлиб, инсонларнинг ёш, жинс, ирк, ижтимоий келиб чиқишига қараб турлича бўлади. Метаболик синдром тарқалиши ҳақидаги маълумотларнинг кенг вариабелликда учраши, ушбу синдромни аниқлашда турли хил ташхислаш меъзонларининг мавжудлигидир. Халқаро Диабет Уюшмаси (International Diabetic Federation) маълумотларига қараганда дунё аҳолисининг ¼ қисми метаболик синдром билан касалланган. Pal ва Ellis маълумотларига қараганда ғарб аҳолисининг 20% да метаболик синдром аниқланади (Pal S., Ellis V. 2010). Метаболик синдромнинг турли давлатларда тарқалганлигини кўрсатувчи бир қанча тадқиқотлар мавжуд бўлиб (5-жадвал), улар ушбу патологик ҳолатни глобал муаммо эканлигидан далолат беради.

5-жадвал

Давлат	n	Ёш (йил)	NCEP:АТРIII	ХДУ (IDF)
Австралия	11247	≥25	24,4% эркак 19,9% аёл	34,4% эркак 27,4% аёл
Хитой	15540	35–74	9,8% эркак 17,8% аёл	– –
Дания	2493	41–72	18,6% эркак 14,3% аёл	23,8% эркак 17,5% аёл
Ҳиндистон	2350	>20	17,1% эркак 19,4% аёл	– –
Ирландия	890	50–69	21,8% эркак 21,5% аёл	– –
Ж.Корея	40698	20–28	5,2% эркак 9,5% аёл	– –
АҚШ	3601	>20	33,7% эркак 35,4% аёл	39,9% эркак 38,1% аёл

Метаболик синдромни ёшга қараб NCEP АТР III ва ХДУ (IDF) мезонларига мувофиқ тарқалганлик даражаси. ХДУ – Халқаро Диабет Уюшмаси; NCEP АТРIII – Миллий Холестерин Таълим Дастурининг Ёши катталарини Даволаш бўйича йуриқномаси.

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, МС ҳар хил географик минтакаларда тарқалиши етарли даражада юқори. 2030 йилга бориб, дунё бўйича ўлимнинг 10 тадан 7 таси метаболик синдром ва унинг натижасида ривожланадиган ЮҚТК сингари сурун-

кали касалликлар ҳиссасига тўғри келади. БЖССТ экспертлари хулосаларига қараб яқин 20 йил ичида МС билан касалланган беморлар сони 50% гача ошиши кутилмоқда.

Метаболик синдромни ташхисланиши учун клиник мезонлар

Метаболик синдром ташхисини қўйиш учун бир қанча йирик илмий ташкилотлар ушбу синдромга мувофиқ келадиган мезонларни тақлиф этишган. Жумладан, миллий холестерин таълим дастурининг (National Cholesterol Education Program, NCEP) вояга етганларни даволаш секцияси (Adult Treatment Panel III, АТР III) юқоридаги бир қанча метаболик элементларни ЮҚТ касалликлари ривожланишидаги хавф омили эканлигини эътироф этган ҳолда қуйидаги мезонлардан 3 тасини мавжудлиги МС ташхисини қўйишга асос бўлади деган хулосага келишди, яъни: семизлик (қорин айланаси >102 см эркакларда; >88 см аёлларда; «National Institute of Health obesity clinical guidelines» асосида), артериал гипертензия (>130/85 мм.с.м.уст.; «Joint National Committee guidelines» асосида), нахорги глюкоза микдори >110 мг/дл, триглицеридлар ≥150 мг/дл ва ЗЮЛП-Х <40 мг/дл.

2002 йил АТР III ташхислаш мезонларини яратилишидан мақсад, МСни аниқ ташхис қўйилмаганлигидан эмас, балки липид алмашинув бузилишларини аниқ коррекция қилиш ва бошқаришни қайтадан тузиш мақсадида яратилди. Шундай қилиб, бу ҳужжат ЮҚТК келтириб чиқарувчи бир неча хавф омиллари бўлган инсонларда профилактика ўтказиш мақсадида яратилди.

Халқаро Диабет Уюшмаси (IDF) ЮҚТК ва ҚД ривожланиш хавфи юқори бўлган бутун дунёдаги беморларда клиник жиҳатдан аниқлаш осон бўлган, оддий, таққослама эпидемиологик тадқиқотлар ўтказишга имкон берадиган таъриф ишлаб чиқишни мақсад қилишди, ҳамда 2005 йил МС таърифи ва ташхиси борасида бир тўхтама келишди. Улар марказий (абдоминал) семиришни (ТВИ > 30 кг/м²) синдром учун энг зарур таркибий қисмлардан бири деб ҳисоблашди. Шу билан бир қаторда, МС ташхисини қўйиши учун қуйидаги 4 элементлардан 2 таси мавжуд бўлиши лозим деган хулосага келишди: гипертриглицеридемия ≥150 мг/дл; ЗЮЛП-Х<40 мг/дл эркакларда, <50 мг/дл аёлларда; СКБ≥130 мм.с.м.уст., ДҚБ≥85 мм.с.м.уст.; нахорги қондаги глюкоза микдори >100 мг/дл (2003 йилги Америка Диабет Уюшмаси тавсиясига биноан).

2009 йилнинг охирида Америка Юрак Ассоциацияси (American Heart Association) ва Халқаро Диабет Уюшмаси (International Diabetes Federation) биргаликда метаболик синдромнинг «Уйғунлаштирилган» таърифини эълон қилди. Тавсияга биноан қуйидаги 5 классик метаболик хавф омилларининг ҳар қандай 3 тасини мавжудлиги беморда метаболик синдром ташхисини қўйиш учун етарли (6-жадвал).

6-жадвал

Хавф омил	Улчов ёки ташхислаш бусағаси
Абдоминал семирish	Қорин айланаси >90 см эркакларда; >80 см аёлларда (осиёликлар учун жумладан, японлар)
Гипертриглицеридемия	Плазмадаги триглицеридлар <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 мг/дл (1,7 ммол/л) • Гипертриглицеридемия учун дори қабул қилаётганлар
ЗЮЛП-Х камайishi	Плазмадаги ЗЮЛП-Х <ul style="list-style-type: none"> • <40 мг/дл (1,0 ммол/л) эр. • <50 мг/дл (1,3 ммол/л) аёл. • Камайган ЗЮЛП-Х учун дори қабул қилаётганлар
Қон босимини ошиши	Систолик ва диастолик қон босими <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 130 ммHg систолик • ≥ 85 ммHg диастолик • Артериал гипертензия учун дори қабул қилаётганлар
Гипергликемия	Наҳорги глюкоза <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 100 мг/дл • Гипергликемия учун дори қабул қилаётганлар

Метаболик синдромнинг «Уйғунлашган» таърифини ташхислаш мезонлари. Юқоридаги 5 хавф омилнинг ҳар қандай 3 тасини мавжудлиги метаболик синдром ташхиси учун етарли.

Ҳозирги вақтда эпидемиологик ва клиник тадқиқотлар олиб бориш ҳамда клиник амалиётда метаболик синдромни аниқлаш учун ушбу ташхислаш мезонларидан фойдаланилмоқда.

2-боб. ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Метаболик синдром ва юрак қон-томир касалликлари хавфи

Бир қанча тадқиқотларнинг кўрсатишича метаболик синдромли беморларда ҚД ва ЮҚТ ҳодисалари ривожланиш хавфи юқори бўлади.

Метаболик синдромнинг ҚД ривожланишида прогностик хусусияти бир қанча тадқиқотларда ўрганилган бўлиб, МС қандли диабет ривожланишини 5 марта оширади.

МС ни ЮҚТ ҳодисалари ривожланишидаги прогностик қийматини баҳолаш учун юзга яқин кўндаланг тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларнинг асосий қисми 4 та мета-анализда жамланган. Mottillo ва ҳ. томонидан яқинда ўтказилган энг йирик мета-анализлардан бирида 951083 та бемор киритилган. АТР-III мезонлари билан ташхисланган МС ли беморларда ЮҚТК хавфи, ЮҚТК дан ўлим, МИ ҳамда инсульт ривожланиш хавфи 2 марта юқори бўлади ва барча турдаги ўлим кўрсаткичи 1,5 марта юқори бўлади (Mottillo et al., 2010).

МС алоҳида компонентлари йиғиндиси билан боғлиқ хавф ошадими деган савол ханузгача баҳсли бўлиб, унинг прогностик аҳамияти хозиргача муҳокама қилинади. Гарчи бир қанча тадқиқотлар МС ни ташхислаш ЮҚТК ни башорат қиладиган алоҳида хавф омилларга ҳеч нарса қўшмайди деб ҳисобласа-да, бошқа тадқиқотлар, жумладан «METS-GREECE» мульти-центр тадқиқоти бунга қарши хулосаларни беради. Яқинда, 19257 та артериал гипертензияли беморлар «ASCOT-BPLA» тадқиқотида рандомизацияланди ва жинс, ёш, этник келиб чиқиши коррекциялангандан кейин МС коронар ҳодисалар, инсульт ва барча турдаги ўлим кўрсаткичи билан сезиларли даражада боғланганлиги аниқланди. Бирок, модель метаболик синдромни алоҳида компонентлари билан коррекциялангандан сўнг,

МС инсулт ва барча турдаги ўлим кўрсаткичларини ошиши билан сезиларли боғлиқлиги, аммо коронар касалликлар билан боғлиқлик йўқлиги аниқланди (7-жадвал).

Артериал гипертензияли беморларда метаболик синдромни салбий прогностик таъсири бошқа яна 6 та тадқиқотларда ҳам кузатилган (7-жадвал). «PIUMA» тадқиқотида артериал гипертензияли МС мавжуд беморларда юрак ва мия кон-томир ходисалари ривожланиш хавфи анъанавий ЮҚТ хавф омилларидан (ЧҚГ, 24 соатли қон босими) мустақил равишда юкори бўлади. Энг муҳими, МС ва кейин ривожланадиган ЮҚТК билан касалланиш орасидаги боғлиқлик қандли диабетсиз беморларда ўтказилган.

Ушбу тадқиқотларга қарама-қарши ўларок, «European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)» тадқиқотида, катта миқдордаги яхши даволанган когорт, МСли ва МСсиз беморлар орасида натижаларда деярли сезиларли фарқ кузатилмади. Эҳтимол самарали антигипертензив даво МСнинг салбий таъсирига етарли даражада қаршилиқ кўрсатади.

МС ва артериал гипертензия натижасида кузатиладиган ЮҚТК хавфини қисман преклиник юрак ва буйрак органларининг зарарланиши билан тушунтириш мумкин. Кўпчилик артериал гипертензияли беморлардаги асосий ЮҚТ ходисаларидан олдин асимптоматик ЮҚТ ҳамда буйракнинг структур ва функционал бузилишлари кузатилади. Буларнинг кўпчилиги ЮҚТ ходисалари учун мустақил даракчилар ҳисобланади.

Артериал гипертензияли беморларда метаболик синдром билан юрак кон-томир ходисалари ва барча турдаги ўлим кўрсаткичи орасидаги боғлиқлиқни ифодаловчи проспектив тадқиқотлар

Муаллифлар	Беморлар сони	Ўртача кузатилган йиллар	Ўртача ёш	МС %	МСни аниқланиши	ҚД	Барча турдаги ўлим хавфи	ЮҚТ ходисалари хавфи
Schillaci et al.	1742	4,1	50	34	АТР III	6	Кўрсатиб ўтилмаган	ХД (HR) 1,73 (1,25-2,38) ЮҚТХ: ХД 1,48; (1,01-2,27). МҚТХ 1,37 (1,27-3,50) ҚД ни чиқариб юборилгандан кейин: ХД 1,43 (1,02-2,08)
Pierdomenico et al.	802	6,9	53	27,2	АТР III	0	Баҳоланмаган	ХД 2,64 (1,52-4,58)
Andreadis et al.	1007	2,1	59	42,1	АТР III	13,2	Баҳоланмаган	ХД 1,75 (1,15-2,66). ЮҚТХ: ХД 1,73 (1,00-3,00), МҚТХ: ХД 1,91 (1,01-3,58). ҚД ни чиқариб юборилгандан кейин: ХД 1,67 (1,01-2,74).
Zanchetti et al.	2034 «ELSA» тадқиқоти	3,7	56	33,3	АТР III	4,5	Баҳоланмаган	ЮҚТХ деярли фарқ қилмайди (6%) MetS)
Pannier et al.	26447	4,1	50	17,8	АТР III	Кўрсатиб ўтилмаган	ХД 1,40 (1,13-1,74)	Баҳоланмаган

Муаллифлар	Беморлар сони	Ўртача ку-затирилган йиллар	Ўртача ёш	МС %	МС ни аниқланиши	ҚД	Барча турдаги ўлим хавфи	ЮҚТ ҳодисалари хавфи
De Semione et al.	8243 «LIFE» тадқиқоти	4,8	67	19,3	АТР III	12,5	Баҳоланмаган	ХД 1,47 (1,27–1,71) ЮҚТК дан ўлим: ХД 1,73 (1,38–2,17)
Black et al.	1815	3,9	61	42,7	АТР III	0	Баҳоланмаган	1,24 (0,95–1,62) ЮҚТК дан ўлим: ХД 1,41 (1,01–1,98)
Gupta et al.	19257 «AS-COT-BPLA» тадқиқоти	5,5	63	43,8	АТР III	27	ХД 1,35 (1,16 –1,58)*	Инсулят: ХД 1,34 (1,07–1,68) МИ: ХД 1,16 (0,95–1,43)

ХД (HR) – Хавф даражаси; МС – метаболик синдром; ҚД – қангли диабет; ЮҚТ – юрак қон-томир; АТР III – миллий ҳолатларнинг таълим дастурининг вояга етганларда қондаги юқори ҳолатларнинг аниқлаш, баҳолаш ва даволашнинг 3-ҳисоботи; ЮҚТК – юрак қон-томир ҳодисалари; МКТХ – мия қон-томир ҳодисалари; МИ – миокард инфаркти;

Kanazawa ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича (2016 й.) СҚБ бўйича таснифланган гипертензия олди (прегипертензия) ҳолатлари анъанавий атеросклеротик хавф омилларидан мустақил равишда атеросклероз ривожланишида асосий хавф омил бўлиб ҳисобланади.

Висцерал адипоз индекс (ВАИ) – янги математик модель бўлиб, антропометрик ва липид профил кўрсаткичларига асосланиб, висцерал семириш ва висцерал адипоз дисфункцияси баҳолайди. ВАИ метаболик соғлом семизларни метаболик носоғлом семизларга айланишида яхши предиктор ҳисобланади (Yu Minkad et al., 2016).

«CEASAR» тадқиқотининг кўрсатишича эпикардиял ёғ тўқимаси ва жигарнинг алкогольсиз ёғли касаллиги метаболик синдромда мустақил омиллар бўлиб, МС ривожланишига олиб келувчи анъанавий хавф омилларга таъсир қилувчи ҳолат ҳисобланади (Byung Jin Kim et al., 2016).

Тана вазни ортиқча инсонларда тана вазн индекси (ТВИ), систолик қон босими (СҚБ) ва ишқорий фосфатаза (ИФ)лар юқори сезувчан С реактив оксил (юс-СРО) учун мустақил предикторлар ҳисобланади. СҚБ 1 мм.с.м.уст.га юқори бўлганда юс-СРОнинг юқори бўлиш эҳтимоллиги 3 марта ортади. ИФнинг ҳар 1 бирлик/литр юқори бўлиши юс-СРОнинг юқори бўлиш хавфини 5% га оширади (Tek Song Tan et al., 2016).

Яқинда Masako Halton ва ҳамкасблари томонидан ўтказилган тадқиқотларга кўра (2016 й.) диабетик нефропатия ва липид метаболизми бузилишлари нормотензив ва гипертензия олди ҳолатларининг артериал гипертензияга ўтишида асосий омиллардан эканлиги аниқланди.

3-боб. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА ЭТИОЛОГИК ОМИЛЛАР ВА ҚОН-ТОМИР ПАТОФИЗИОЛОГИЯСИ

Қандли диабет, артериал гипертензия ва подагранинг биргаликда учраши ўтган асрнинг 20 йилларида илк маротаба ягона синдром дея таърифланди. 2-жаҳон урушидан кейин J.Vague биринчи марта висцерал семизлик, дислипидемия, глюкозага толерантликнинг бузилиши, гиперурикемия ва юрак қон-томир касалликлари орасидаги боғлиқликни тадқиқ этди ва кейинчалик бу ҳолат Avogadro ва Kgeralde томонидан плуриметаболик синдром дея номланди. 19-асрнинг ўрталарида ижтимоий-иқтисодий ўзгаришлар, янги истеъмол манбалари ҳамда жисмоний ҳаракатнинг кескин камайиши билан кузатилган «иккинчи саноат инқилоби» семизликнинг пандемик ортиб боришига сабаб бўлди. Шу сабабли ҳам семизлик метаболик синдром ривожланишида асосий ўринни эгаллайди.



Кўп овқатланиш; Жисмоний ҳаракатнинг камлиги;
Генетик омиллар; Цивилизациянинг ривожланиши.

Метаболик синдромнинг 2 тип ҚД ва қон-томир атеросклерози ривожланишидаги бузилган айланма йўли.

Метаболик синдромнинг патогенези ҳалигача тўлиқ ўрганилмаган бўлса-да, унинг негизида ётувчи бир қанча хавф омиллар унинг ривожланишига таъсир кўрсатади (8-жадвал).

8-жадвал

Метаболик синдром негизида ётувчи хавф омиллари
Ҳаёт тарзи омиллари
Семизлик
Жисмоний камҳаракатлик
Макроозуқа омиллари
Инсулинга чидамлилик
Кариш
Гормонал омиллар

Метаболик синдромда семизлик мавжуд бўлганда организмда метаболизм ёмонлашади. Семиришда адипоцитлар ҳам сон, ҳам шакл жиҳатдан катталашиб боради ва ўз навбатида ёғ тўқимасида инсулинга чидамлилик ривожланади. Шу билан бир қаторда, ёғ тўқимасига макрофаглар кириши кучаяди. Натижада метаболик хавф омиллар негизида ётадиган бир қанча биофаол моддалар синтезланади (9-жадвал).

9-жадвал

Ёғ тўқимасига боғлиқ бузилишларда семиришнинг аҳамияти

Ёғ тўқимасига боғлиқ бузилишларда семиришнинг аҳамияти
Ёғ ҳужайралари сонини кўпайиши
Ёғ ҳужайралари шаклини катталашиши
Ёғ тўқимасига макрофагларнинг инфильтрацияси
Ёғ тўқимасининг инсулинга чидамлилиги
Бир қанча биофаол молекулаларни ишлаб чиқарилиши
Тана ёғ тўқимасининг нотўғри тақсимланиши
Ёғ тўқимасининг етишмаслиги (липодистрофия)

Ёғ тўқимаси метаболик синдром ривожланишида муҳим роль уйнайдиган бир қанча биофаол моддалар ишлаб чиқаради. Улар орасида тўйинмаган ёғ кислоталар кўп микдорда синтезланади. Семизлик вақтида тўйинмаган ёғ кислоталарни ишлаб чиқариш кучаяди. Цитокинлар эса ёғ тўқимасига инфильтрацияланган макрофаглар томонидан ишлаб чиқарилади. Улардан бири резистин бўлиб, у жигар ва мушакларда инсулинни таъсирини ўзгартиради. Адипонек-

тин эса семизлик бўлмаганда ёғ тўқимасидан ишлаб чиқарилади. Агар адипоцитлар микдори ва шакли катталашса адипонектин ишлаб чиқарилиши камаяди. Адипонектин инсулинга чидамлиликини камайтиради ва атеросклеротик жараёнлар ривожланишини сусайтиради. Семизликда ПАИ-1 ишлаб чиқарилиши ортади ҳамда протромботик ҳолат юзага келади. Лептин эндоген иштахани камайтиврувчи гормон бўлиб, адипоцитлар микдори ортиши билан уни синтези ортади, аммо лептинга чидамlilik тез ривожланиши сабабли метаболик синдромли беморларда иштаха пасаймайди. Шу билан бир қаторда, бир қанча тадқиқотларда лептин марказий нерв тизими-га таъсири орқали метаболик хавф омилларга салбий таъсир қилиши кўрсатиб ўтилган (4-схема).



4-схема. Ёғ тўқимасининг биофаол моддалари.

Юқорида эслатиб ўтилганидек, семизликда ёғ тўқимасидан кўп микдорда тўйинмаган ёғ кислоталари ажралиб чиқади ва бу ёғлар триглицеридлар билан бошқа тўқималарга (жигар, мушак) тўпланиб, уларни юкланиши бошланади. Мушакларнинг триглицеридлар билан юкланишидан уларда инсулинга чидамlilik ривожланади. Жигарда эса триглицеридларни тўпланиши, тўғридан-тўғри ёки билвосита атероген дислипидемияга олиб келади, жигардан глюкоза ажралиши кучаяди. Ушбу жараённи схема кўринишида куйидаги келтирилган (5-схема).

Баъзи бир инсонларда ёғ тўқимасининг етишмаслиги (дефицит) кузатилади, шу сабабли уларда триглицеридлар захираси етарли даражада бўлмайди. Ушбу ҳолат кўпинча липодистрофия деб ҳам аталади. Бунда пархездаги ёғдан олинadиган хиломикрон триглицеридларнинг гидролизи кучаяди ва натижада кўп микдорда ёғ тўқимасида тўпланиш имконини берадиган тўйинмаган ёғ кислоталари ажралади.



5-схема. Семиришда липидлар билан тўйинишнинг оқибатлари.

Ёғ тўқиманинг етишмаслиги инсулинга чидамlilik ва дислипидемия билан узвий боғлиқ. Ёғ тўқима етишмаслиги 3 хил типда бўлади: туғма генерализацияланган, оилавий ва орттирилган. Генерализацияланган липодистрофияда ёғ тўқимаси умуман бўлмайди. Бундай беморларда оғир инсулинга чидамlilik, эрта 2 тип қандли диабет ва оғир гипертриглицеридемия кузатилади. Генерализацияланган липодистрофиянинг бир тури триглицеридлар синтезида иштирок этадиган ферментнинг етишмаслиги оқибатида ривожланади. Оилавий липодистрофияни ҳам бир қанча типлари бўлади. Орттирилган липодистрофия эса аутоиммун касалликларга иккиламчи сифатида ёки ОИТС ни даволашда ишлатилadиган протеиназа ингибиторлари қўллаганда ривожланиши мумкин (10-жадвал).

10-жадвал

Ёғ тўқиманинг етишмаслиги инсулинга чидамlilik ва дислипидемия билан боғлиқлиги
Туғма генерализацияланган липодистрофия
Оилавий липодистрофия Дунниган варианты Кобберлинг тип PPAR-у мутацияси
Орттирилган липодистрофия Лоуренс синдроми (аутоиммун) Барракуэр-Симонс синдроми ВИЧ ва протеаза ингибиторлари

Метаболик синдромга бўлган эътибор ҳозирда дунё бўйлаб эпидемия бўлган, семизлик ва қандли диабет билан биргаликда энг юқори даражага чиқди. Гарчи, метаболик касалликларнинг кластерланиши ва охир-оқибат юрак қон-томир касалликлари ривожланишига олиб келувчи патофизиологик механизмлар тўлиқ ўрганилмаган бўлса-да, инсулинга чидамлилиқ МСли беморларда асосий бузилишлардан бири сифатида эътироф этилади. Аммо, бу учун ҳам етарлича далиллар ҳозирда чекланган. Метаболик синдром ва атеросклероз орасидаги боғлиқликни ифодаловчи асосий гипотезалардан бири сурункали паст даражадаги яллиғланиш бўлиб, бу жараёни, айниқса фаолияти бузилган ёғ тўқимасида кузатиш мумкин.

Семизлик ва МС да қонда стресс оксидланиш ва яллиғланиш маркерлари миқдорини кўпайиши аниқланади. Бироқ, ҳалигача МС ва яллиғланиш/стресс оксидланиш жараёнлари орасидаги муносабатлар ҳақида илмий ишлар етарли эмас. Инсулиннинг нишон органларига (мушак, жигар ва ёғ тўқимаси) деффект таъсири сурункали яллиғланиш жараёнларини кучайтириши мумкин. Т ҳужайралар макрофаг, эндотелий ва силлик мушак ҳужайраларини рағбатлантириш орқали цитокинлардан яллиғланиш ва яллиғланишга қарши таначалар ишлаб чиқаради. Энг муҳим яллиғланиш цитокин маркерларига интерлейкин-6 (ИЛ-6), ўсма некроз омили- α (TNF- α), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), CD40, CD40L ва С-реактив оксиди киради. Ёғ ҳужайралари прояллиғланиш цитокинларининг асосий ишлаб чиқарувчилари бўлиш билан бир қаторда, семиз беморларда цитокинлар миқдорининг юқорилиги ва ажралишини кўплиги орасида кучли боғланиш борлиги аниқланган.

Польшалик олима Anna Niemirska ва ҳамкасбларининг тадқиқот натижаларига қараганда (2016 й.) субклиник артерия жароҳатланиши ва CD31 ҳосил қилувчи CD4+Т ҳужайралари (тимуснинг эрта иммигрантлари) орасидаги қарама-қарши боғлиқлик Т ҳужайраларнинг етилиши ва артерия жароҳатланиши орасида боғлиқлик борлигини кўрсатади.

ИЛ-6 прояллиғланиш цитокини бўлиб, МС ва гиперинсулинемия ривожланишида муҳим роль ўйнайди. Ушбу цитокин эркин ёғ кислоталар ва глицерин ажралиши билан кечадиган липолиз жараёнини кучайтириш билан бир қаторда, жигар ва мушак ҳужайраларида инсулин рецептори субстрати-1 (ИРС-1) ва GLUT4 ажралишини камайтиради. Гарчи ИЛ-6нинг асосий қисми ёғ ҳужайраларидан ажратилсада, у силлик мушак ҳужайралари, эндотелий ҳужайралари, моно-

цитлар ва макрофаглар томонидан ишлаб чиқарилади ҳамда ўзининг паракрин, аутокрин ва эндокрин таъсирлари орқали атеросклеротик яралар ривожланишига таъсир кўрсатади. Илмий тадқиқотлар плазмадаги ИЛ-6 билан қорин айланаси орасида корреляция борлигини аниқлашди. Марказий семиришли беморлар МС ривожланишида юқори хавф гуруҳига киради.

TNF- α аутокрин, паракрин ва эндокрин таъсирларга эга бўлган цитокин ҳисобланади. Семиз инсонларда TNF- α ва глюкоза метаболизми орасида тесқари боғланиш борлиги аниқланган. TNF- α орқали инсулин таъсирини сусайиши мембранадаги GLUT4 (глюкоза ташувчи) камайишига TNF- α ва ўз навбатида ҳужайралар томонидан инсулин орқали глюкоза ўзлаштирилишини сусайишига олиб келади. Шу билан бир қаторда, семиз инсонларда TNF- α ва м-РНК секрецияси юқори бўлади.

ИЛ-1 β фаоллашган эндотелийга бошқа яллиғланиш ҳужайраларини агрегациясини осонлаштирадиган эндотелиал адгезияловчи молекулаларни экспрессиясини ошишига жавобгар ҳисобланади. ИЛ-1 β TNF- α билан биргаликда силлик мушак ҳужайраларида ИЛ-6 ажралишини рағбатлантиради ва макрофаглар экспрессиясини оширади. Ушбу жараён яллиғланиш ва атеросклероз жараёнларини ривожланиб бориши билан боғлиқ (Francisco et al., 2006). ИЛ-18 прояллиғланиш цитокини бўлиб, ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-1 β ва эндотелиал адгезияловчи молекулаларни секреция қилиш каби бир қанча плеотроп таъсирларга эга. Бу цитокин Т ҳужайраларни атеросклеротик пиллакчалар таркибига жалб қилиш билан хемотоксик таъсир кўрсатади. ИЛ-18 атеросклеротик жароҳатнинг фиброз бошчасини кучсизлантириш хусусиятига эга бўлган бир қанча металлопротеиназа матриксини ажралишини индуцирлайди.

CD40 ва CD40L цитокинлари макрофаглар, Т лимфоцитлар, тромбоцитлар, эндотелий ҳужайралари ва силлик мушак ҳужайралари томонидан ишлаб чиқарилиши мумкин (Hung et al., 2005). CD40/CD40L тизими қуйидагилар орқали бир қанча прояллиғланиш ва протромботик таъсирларга эга: (1) эндотелий ҳужайраларида эркин радикаллар ишлаб чиқарилишини рағбатлантириш орқали азот оксиди ишлаб чиқарилишига қаршилик кўрсатади; (2) силлик мушак молекулалари адгезияси ва эндотелий ҳужайралари экспрессиясини чақиради; (3) прояллиғланиш цитокинлари ва хемокинлари ажралишини рағбатлантиради; (4) эндотелий ва силлик мушак ҳужайраларида потенциал тромботик пластинкани катталашшига олиб келадиган тўқима омили ажралишини таъминлайди; (5) тром-

боцитларни фаоллашишида иштирок этади; (Angelico et al., 2006). Тадқиқотларнинг кўрсатишича, тромбоцитларни юза қисмидан ажраладиган CD40 тромб шаклланишини таъминлайдиган тромбоцитларни фаоллашишига олиб келади (Angelico et al., 2006).

C-реактив оксиди (CPO) жигарда ишлаб чиқарилади ва цитокинлар, кўпинча ИЛ-6, TNF- α ва ИЛ-1лар томонидан назорат қилинади (Abdellaoui and Al-Khaffaf, 2007). Ўткир яллиғланиш жараёнларида унинг микдори ортади. CPO микдорининг ўртача ортиши атеросклероз каби сурункали яллиғланиш жараёнларида кузатилади. Периферик кон-томир касалликлари хавфи бўлганда ушбу протеин микдори деярли 3 марта ортади (Abdellaoui and Al-Khaffaf, 2007). Метаболик синдромли беморларда CPO нинг плазмадаги микдори MC га эга бўлмаган беморларга караганда сезиларли даражада юқори бўлиши аниқланган (Bahia et al., 2006).

Макрофаглар иммун хужайраларнинг гетероген популяцияси бўлиб, яллиғланишнинг индукция ва резолуция босқичларида ҳам бир қанча вазибаларга эга (Deu et al., 2015). Макрофагларнинг плеотропик жавоб реакцияси уларнинг классик (M1) ва алтернатив (M2) деб таснифланадиган фаоллашиш реакциялари орқали амалга ошади (Gordon, 2003; Martinez et al., 2008).

Илмий тадқиқотларнинг кўрсатишича, яллиғланиш ва семизлик туфайли келиб чиққан инсулинга чидамлик (резистентлик) давомида фаоллашган иммун жавоб бир хил M1 механизмига эга эканлиги аниқланди (Takeda et al., 2003). Макрофагларнинг классик фаоллашишида бактериядан ажратиб олинган липидлар TLR4 (Toll-like receptor 4) билан боғланади ва Nf- κ B яллиғланиш молекулалари (TNF, ИЛ-6, ИЛ-2) ажратиб чиқарадиган сигнал йўллари фаоллаштиради (Takeda et al., 2003). Семизлик ва яллиғланиш жараёнларида тўйинган ёғ кислоталар яллиғланиш реакциясини таъминлайдиган TLR4 ни фаоллаштиради (Shi et al., 2006; Kim et al., 2007; Nguyen et al., 2007). Ҳақиқатан ҳам, каламушларга липидларни актив равишда юбориш ёғ тўқималарида ҳам, скелет мушакларида ҳам TLR4 га боғлиқ ҳолда инсулинга чидамликни кучайтиради (Kim et al., 2007). Шу билан бир қаторда, бошқа тадқиқотларга караганда семиз каламушларнинг ок ёғ тўқимасида M1 фенотипдаги классик фаоллашган макрофаглар кўп микдорда учраши аниқланди (Bouloumié et al., 2005; Ferrante, 2007). Бундан ташқари, яллиғланиш жараёнининг сўрилиш босқичида макрофагларнинг фаоллашишидаги мувоzanат қолдиқ зарраларни тозалаш ва тўқима гомеостазини тиклашда қатнашадиган, яллиғланиш медиаторларини ишлаб чиқарилишини

тормозлайдиган M2 фенотип бўйича содир бўлади (Mills et al., 2014). M2 макрофаглар яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқаради ва эндцитотик рецепторларни ажратади. Бу хужайралар апоптотик хужайраларни тозаланишини, пролиферацияни ва жароҳатни тикланишини таъминлайди (Mills et al., 2014). Шу билан бирга, тўйинган ёғ кислоталарни кўпайиши орқича тана вазнига эга бўлган моделларда классик макрофаглар фаоллашиши, тўқима яллиғланиши ва инсулинга чидамликни рағбатлантиради.

Гарчи семириш билан классик фаоллашган ёғ тўқимаси макрофаглари сони ортса-да, озғин хайвонларнинг ёғ тўқимасида ўртача микдорда макрофаглар сакланади. Озғин сичконларнинг ёғ тўқимасидаги макрофаглар яллиғланишсиз шароитда тўқима гомеостазини ва қайта тикланишини таъминлайдиган, макрофагларнинг M2 фаоллашишига муқобил генлар билан фаоллашадиган кўп микдордаги таначаларни ажратади (Hung et al., 2005; Vanhala et al., 2006). Pallaniappan ва ҳамкасбларининг кўрсатишича (2003 й.) семизлик макрофаглар фаоллашиш йўлининг ўзгаришига сабаб бўлади.

Van Guilder ва ҳамкасблари (2006 й.) MC ва семизлик билан касалланган беморларда яллиғланиш ва стресс оксидланиш жараёнларининг кон билан айланиб юрувчи маркерларига эҳтимолий синэргик таъсирини ўрганишди. Муаллифлар ўз тадқиқотларида MC яллиғланиш ва стресс оксидланиш жараёнларини кучайтиришини (семиз беморларда янада кўпроқ кучайтиради) кузатишди ҳамда MC ва семизлик яллиғланиш ва стресс оксидланиш жараёнлари маркерларига синэргик таъсирга эга деган хулосага келишди (Van Guilder et al., 2006). Шу билан бир қаторда, муаллифлар MC ли семиз беморларда яллиғланиш ва стресс оксидланиш жараёнларини ошиши ЮКТ ва бош мия кон-томир касалликлари ривожланиш хавфига таъсир қилади деган хулосага келишди (Van Guilder et al., 2006).

Бир қанча илмий тадқиқотлар яллиғланиш ва стресс оксидланиш жараёнларининг ошган маркерларига эга ёғ тўқимасини ушбу маркерларни ажралиши ва чиқарилишини оширадиган семиришга пропорционал деб ҳисоблашди (Mohamed-Ali et al., 1998; Bertin et al., 2000; Kern et al., 2001). Аммо Van Guilder ва ҳамкасбларининг (2006 й.) кузатишича, семириш яққа ҳолатда яллиғланиш ва стресс оксидланиш жараёнларини асосий сабаби бўла олмайди. Семириш фақатгина MC ли беморларда ушбу маркерларнинг ошишига сабаб бўлади.

Бундан ташқари, MC даги стресс оксидланиш жараёнларида глюкоза метаболизминини ошиши кузатилади. Глюкозани метаболизми давомида (гликолиз ва трикарбон кислота циклида) NADH (нико-

тинамид аденин динуклеотид) ва $FADH_2$ (флавин аденин динуклеотид) электрон донорлари бўлиб ҳисобланади. Тўйиб овқатланганда ёки семизликда кўп микдорда глюкозани оксидланиши митохондрия электрон транспорт занжирида $NADH$ ва $FADH_2$ ни генерациясини кўпайиши ва ўз навбатида супероксид ишлаб чиқарилишини кўпайиши билан кечади. Шу билан бирга, эркин ёғ кислоталар ва ацетил коэнзим А (CoA) оксидланишини (ортикча эркин ёғ кислоталар сабабли) ошиши трикарбон кислота циклида кўп микдорда оксидланган $NADH$ ва $FADH_2$ ҳамда кислороднинг актив шакли пайдо бўлишига олиб келади (Furukawa et al., 2004; Tangvarasittichai, 2015). Қўшимча равишда $NADPH$ оксидаза адипоцитларда ёғ кислоталар ва кислороднинг фаол шаклини синтезлашда иштирок этади. Бунда $NADPH$ оксидаза ингибиторлари кислороднинг фаол шакли ишлаб чиқарилишини блоклайди.

11-жадвал

Метаболик синдромга олиб келувчи сабаблар ва касалликлар



Стресс оксидланиш жараёни каби, яллиғланиш жараёнлари ҳам МСнинг муҳим хусусиятларидан биридир. Яллиғланиш жараёнининг ўзи ҳам стресс оксидланиш ҳолатининг бир кўринишидир (Roebuck, 1999; Tangvarasittichai, 2015). Festa ва ҳамкасбларининг (2000 й.) кўрсатишича сурункали субклиник яллиғланиш МС ва унинг компонентларини (дислипидемия, абдоминал семириш, артериал гипертензия) энг муҳим хусусиятларидан бири ҳисобланади ва диабетсиз беморларда СРОни плазмадаги микдорини ошиши билан параллел равишда ортиб боради. Сурункали яллиғланиш мойиллиги бор шахсларда МС, тўйиб овқатланиш, цитокин гиперсекрецияси, инсулинга чидамлик ва қандли диабетни триггерлайди (Festa et al., 2000). Festa ва ҳамкасбларининг (2000 й.) кузатишича, инсулинга чидамликни камайиши инсулиннинг физиологик таъсири натижасида жигардаги протеин синтеза ферментлари орқали СРО ажралишини кўпайишига олиб келади.

Шу билан бир қаторда метаболик синдромнинг ривожланишида генетик омиллар ҳам муҳим рол ўйнайди. Бир қанча генетик ва ташқи муҳит омиллари метаболик синдром ва юрак қон-томир касалликлари ривожланишида ўз таъсирини кўрсатади. Метаболик ва юрак қон-томир касалликлари параллел алоҳида ривожланиб, кейинчалик бир-бирига таъсир қилиши ҳам мумкин. Шу сабабли ҳам баъзи муаллифлар ушбу патологик жараёнларни умумлаштириб метаболик қон-томир синдроми деб ҳам номлашади (Markolf H. Et al., 2016).



(а)



б-схема. Артериал гипертензия ва бошқа симптомларни МС концепциясидаги ўрни. (а) БЖССТ мезонларига кура, инсулинга чидамлик МС концепцияси шаклланишида асосий ўринни эгаллайди. (б) Бошқа мезонларда биноан МС концепцияси шаклланишида кластерланадиган симптомлардан ҳеч бири марказий ўринга қуйилмайди.

«Framingham Heart Study» тадқиқотларига қараганда гипертония касаллиги эркакларда 80%, аёлларда 65% ҳолатда тўғридан-тўғри семизлик билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тана вазни ортиқча бўлмаган озғин инсонларда ҳам тана вазн индекси билан артериал гипертензия орасида аниқ боғлиқлик борлиги аниқланган. Шу билан бирга, баъзи бир семиз инсонларда артериал гипертензия кам кузатилади. Масалан, Ш.Америкадаги Пима индейсларида, семизлик кўп учраса-да, уларда АГ билан касалланиш кам кузатилади.

Симпатик нерв тизимининг роли

Симпатик нерв тизими (СНТ) вегетатив нерв тизимининг таркибий қисми бўлиб, қон босими механизмини назорат қилиш, натрий мувозанати ва гомеостаз ҳолатини барқарор сақлаб туришда муҳим роль ўйнайди. СНТ қунлик энергия сарфини энергетик ҳолатларнинг ўзгариши, овқатланиш, углевод истеъмоли, гиперинсулинемия каби физиологик рағбатлантиришга жавобан терморегуляция ва метаболизм даражасини назорат қиладиган асоси ҳисобланади (Thorp and Schlaich, 2015).

Метаболик синдромда кузатиладиган 3 хил ҳолат симпатик нерв тизими тонусини ошириб туради. Улар: гиперинсулинемия, гиперлептинемия ва гиперлипидемиядир. 1981 йил Rove ва ҳамкасблари 1-марта гиперинсулинемия айланиб юрадиган норадреналин микдорини ошишига, бу эса ўз навбатида қон босими кўтарилишига сабаб бўлишини кўрсатиб беришди. Инсулинни симпатик нерв тизим тонусини ошириш самараси уни организмга тизимли киритганда кузатилади, маҳаллий қўллаганда эса бу самара кузатилмайди. Шу билан бир қаторда, инсулин микдорини юқори бўлиши натрий реабсорбциясини ҳам кучайтиради ва ҳужайра ташқарисидаги суюқлик микдорини ошишига олиб келади. Бундан ташқари, семизлик натрийурездаги буйрак босимини бузилишига сабаб бўлади ва бу ҳолат натрийни сўрилишига олиб келади. Шунинг учун ҳам семиз инсонларда натрий мувозанати нормада бўлиши учун қон босими кўтарилади. Бундан ташқари лептин инсулинга семизлик ва симпатик фаолият ошиши орасида ўзаро боғловчи кўприк вазифасини бажариши мумкин. Лептиннинг иштаҳа ва метаболизмга таъсиридан ташқари у гипоталамусга симпатик нерв тизимни фаоллаштириш орқали қон босимини ошишига сабаб бўлиши мумкин. Қонда айланиб юрувчи лептин микдорининг кўпайиши буйрак симпатик нерв тонусининг юқори бўлиши билан боғлиқлиги бир қанча тадқиқотларда ўз аксини топган (Lebovitz H.E. et al., 2001). Лептинга алоқадор буйрак симпатик тонусининг ва қон босимининг ошиши гипоталамуснинг вентромедиал ва дорсомедиал қисмлари орқали амалга оширилади.

Шу билан бир қаторда, абдоминал семиришли инсонларда кузатиладиган қон билан айланиб юрадиган кўп микдордаги эркин ёғ кислоталар симпатик нерв тизим фаоллашишида маълум бир аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Симпатик нервнинг фаоллашишига жавобан жигар, ошқозон ости беши, скелет мушаклари ва ёғ тўқимаси каби нишон органларда ўткир катаболик жараёнлар жадаллашади (Thorp and Schlaich, 2015).

СНТ ни жудаям фаоллашиши МСнинг икки компоненти яъни семизлик ва артериал гипертензия билан кучли боғланишга эга (Tentolouris et al., 2006). СНТ фаоллигини ошиши ЮКТ тизимига юрак гипертрофияси, артериал ремоделирования ва эндотелий дисфункцияси каби салбий таъсир кўрсатади (Grassi and Seravalle, 2006). Симпатик фаолликни ошиши маҳаллий ва умумий норадреналин ажралишини оширади ва ЮКС тезлаштиради. Ушбу ҳолат артериал гипертензия, семизлик ва инсулинга чидамлик билан узвий

алокадор (Mancia et al., 2007). Шу билан бир қаторда, инсулинга чидамлиликини кўрсаткичи бўлган наҳорги глюкоза микдорининг ошиши юрак даражасидаги симпатовагал мувозанат кўрсаткичи бўлган юрак ритми вариабеллигини (ЮРВ) паст частота (ПЧ) ва юкори частота (ЮЧ) нисбати (ПЧ/ЮЧ) билан ижобий боғланишга эга (Emdin et al., 2001).

МС, семизлик ва ЮҚТ касалликлари ривожланишидаги хавф омиллари орасидаги кучли боғлиқликни ҳисобга олиб, семиз шахсларда вегетатив бузилишларни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Hall ва ҳамкасбларининг кўрсатишича (2000 й.), семизлик билан индуцирланган артериал гипертензияда марказий нерв тизимининг иштироки ҳақида икки йўналишдаги тадқиқотлар мавжуд: (i) СНТ фаоллигини ошиши семиз беморлар билан озғин беморларни таққослаб ўрганилган; (ii) адренэргик фаолликни фармакологик блоклаш орқали семизлик билан боғлиқ артериал гипертензияни камайтириш орқали ўрганилган (Landsberg and Krieger, 1989; Grassi et al., 1995; Hall et al., 2000). Семиз инсонларда вегетатив бузилишлар гарчи бир хилда бўлмаса-да, уларнинг кўпчилигида симпатик нерв тизимининг гиперфаоллашишини кузатиш мумкин. Тана вазни ортиқча бўлган аёлларда барорефлекс сезувчанлигини ортганлиги ва ЮРВ ни бузилганлиги аниқланган (Skrapari et al., 2007).

Инсулинга чидамлик

Инсулинга чидамлик деганда тана хужайраларининг инсулинга нисбатан сезувчанлик ва резистентлигини камайиши тушунилади. Инсулин ошқозон ости безининг бета хужайраларидан ишлаб чиқариладиган ва глюкозани ўзлаштирилишини таъминлайдиган гормон ҳисобланади (IDF, 2006). Агар глюкозани хужайралар томонидан ўзлаштирилиши бузилса, унинг микдори конда кўпаяди ва ўз навбатида кўпроқ инсулин ишлаб чиқарилишини триггерлайди (гиперинсулинемия рефлекс). Инсулинни кўп микдорда ишлаб чиқарилиши акс таъсир механизми орқали бета хужайралардан инсулин ишлаб чиқарилиши камайишига олиб келади. Ушбу ҳолат гипергликемия ва 2 тип ҚД га сабаб бўлади (БЖССТ ва ХДУ, 2006). Инсулинга чидамлик жигар ва буйрак каби бир қанча инсулинга сезгир органларни шикастланишига олиб келади. Гиперинсулинемия рефлекс жигардан қонга триглицеридлар ажралишини кучайтиради ва ўз навбатида ЗЮЛП-Х микдори камайишига ҳамда кичик ва каттик заррачали ЗПЛП-Хлар микдори ортишига олиб келади

(Reaven, 1988, 2003; Yoon et al., 2014). Инсулинга чидамлик 2 тип қандли диабет ва ЮҚТ касалликлари, инсульт, периферик артерия касалликлари каби атеросклеротик асоратларнинг асосий хавф омилли ҳисобланади (Yoon et al., 2014).

Инсулинга чидамлиликини юзага келишида генетик омиллар асосий ўрин тутаяди. Адабиётларда инсулинга чидамлиликини юзага келтирувчи бир қанча номзод генлар ҳақида етарлича маълумотлар берилган. Ушбу генлар таъсирида ишлаб чиқариладиган протеинлар бир қанча жабҳаларда фаол бўлиб, улар жумладан инсулиннинг фаолиятига ҳам таъсир қилади. 12-жадвалда инсулин номзод генлар келтириб ўтилган.

12-жадвал

Бирламчи инсулинга чидамлик. Номзод генлар
Глюкоза-6-фосфатаза
Фосфоэнолпируват карбоксикиназа
Глюкогон синтетаза киназа-3
Инсулин резистент субстрат-1 ва 2
Гепатоцит нуклеар омили 1α ва 4α
Плазма хужайраси мембрана гликопротеини
Оқсилнинг стерол регулятор элементи
Лептин
Эфос
Глюкоза транспорт 1,2 ва 4
PPAR-α
Адипокин
Интерлейкин-6
α ₁ – адренэргик рецептор
α ₂ – адренэргик рецептор
Гормон сезувчан липаза
Липопротеин липаза
Протеинкиназа – с
Протеинкиназа – б
Глюкокиназа
Глутамин фруктоза 6 фосфат амидотрансфераза
SHP-2
арМ-1
CD-36

1939 йил Himswors кўрсатишича 2 тип қандли диабет фақатгина инсулин етишмаслиги натижасида эмас, балки хужайраларнинг инсулинга жавобини ўзгариши оқибатида ҳам ривожланади. Himswors нинг ушбу илмий янгилиги инсулинга чидамлилик концепциясини яралишига туртки бўлди. Инсулинга чидамлилик деганда, етарли миқдордаги инсулин (экзоген ёки эндоген) бўлганида ҳам хужайраларда глюкозани ўзлаштирилиши ва фойдаланилишини бузилиши тушунилади. Инсулинга чидамлилик ва эндотелий дисфункцияси бир-бири билан узвий боғлиқлиги бир қанча тадқиқотларда кўрсатиб ўтилган. ИЧ да ЭД ривожланишида абдоминал ёғ, жигар ва мушаклардаги бир қанча медиаторлар иштирок этади. Инсулинга чидамлилик ва бунинг оқибатида ривожланадиган гиперинсулинемиянинг контомирларда ўзига хос зарарли таъсири натижасида эндотелий дисфункцияси ривожланади. Инсулинга чидамлилик NO ишлаб чиқарилишини бузилишига сабаб бўлади ҳамда эндотелин-1 ва вазоконстриктив воситалар ишлаб чиқарилишини кўпайишига олиб келади.

Valentina Vuda ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича (Valentina Vuda et al., 2016) пентраксин-3, тромбоспандин-1 ва эндоглинлар эндотелий дисфункциясининг янги маркерлари саналади.

1985 йил King ва Johnson эндотелий хужайралар мембранасида инсулин рецепторлари жойлашишини кўрсатиб ўтишди.

«The Maastricht Study» тадқиқоти натижаларига кўра микроальбуминурия когнитив бузилиш ва депрессия билан мустақил боғланишга эга. Ушбу натижалар эндотелий дисфункциясининг депрессия ва когнитив бузилишлар патогенезидаги аҳамиятини кўрсатади.

1991 йил Oliver ва ҳамкасблари инсулин эндотелий хужайраларидаги эндотелин-1 (жуда кучли вазоконстриктор) ген экспрессиясини стимуллаш хусусиятига эга эканлигини аниқлашди. Кейинроқ, инсулин айланиб юрувчи ЭТ-1 миқдорини ўзгартириши ва 2 тип қандли диабетли беморларда ЭТ-1 миқдорини оширганлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, инсулин скелет мушакларда ЭТ-1 ва NO фаолиятини стимуллайди.

Адипокинларнинг аҳамияти

Адипоцитлар организмнинг энергия захираси ҳисобланиб, овқат истеъмоли вақтида ўзида триглицеридларни сақлаб, оч қолиш юзага келганда ёғ кислоталарни етказиб беради. Шу билан бирга адипоцитлар ўздан турли хил миқдордаги оксиллар синтез қилади. Улардан бири адипсин деб номланади. Кейинчалик адипоцитларда иммун фаолиятида иштирок этадиган цитокинларни TNF- α деб номланди. Funahashi ва ҳамкасблари шунга ўхшаш таначаларни адипоцитокинлар деб номлашди. Булардан энг муҳим кашфиёт 1994 йил Friedman ва ҳамкасблари томонидан аниқланган лептин бўлди. Чунки, адипоцитлар томонидан ишлаб чиқариладиган кўпчилик таначаларни цитокинлар деб аташ мақсадга мувофиқ эмас ва уларни Trayhurn ва Vud адипокинлар деб аташни тавсия қилишди. Шу сабабли ёғ хужайраларида ишлаб чиқариладиган ва ажратиладиган таначалар адипокинлар деб аталадиган бўлди. Шунинг учун ҳозирда ёғ тўқимаси эндокрин орган ҳисобланади. Уни энг катта эндокрин орган деб ҳисоблаш мумкин. Бу физиологик ва патофизиологик жиҳатдан муҳим бўлиб, организмда синтезланадиган барча адипокинлар миқдоридан жуда юқори. Барча адипоцитларни кон-томир тизими билан боғланганлигини инобатга оладиган бўлсак, улар бутун организмнинг функционал ҳолатига ўзига хос таъсир кўрсатади. Адипокинларни ишлаб чиқарилиши ва ажратилиши, бошқарилишини бузилиши, метаболик синдром ва қандли диабет билан узвий боғлиқлиги олдинги бир қанча тажрибаларда кўрсатиб ўтилган. Метаболик синдромда қорин ичида ёғ тўқимасини тўпланиши адипокин секрецияси бошқарилишини бузилиши натижасида ривожланадиган турли хил метаболик ва циркулятор бузилишлар ривожланишида муҳим роль ўйнайди.

Периваскуляр ёғ тўқимаси ва қон-томир фаолияти

Ортиқча ёғ тўқимаси ва артериал гипертензия орасидаги муносабатларни патофизиологик негизини тушунишда эндокрин орган бўлган ёғ тўқимасини фаолиятини билиш муҳим аҳамиятга эга. Организмдаги деярли барча артериал кон-томирлар периваскуляр ёғ тўқимаси билан қопланган. Периваскуляр ёғ кон-томирлар қисқарувчанлигига маълум бир миқдорда таъсир кўрсатиши мумкин. Буни 1991 йил Soltis ва

Cassis биринчи бўлиб кўрсатиб ўтишди. Кейинчалик периваскуляр ёғ тўқимасини вазофаол роли ҳам кўрсатиб ўтилди.

Кейинчалик Gonzalez ва ҳаммуаллифларидан иборат гуруҳ tunica adventitia вазофаол хусусиятга эга эканлигини аниқлашди. Маълум бир вақтдан сўнг, Gao ва ҳ. ҳамда Rey ва ҳ. лари периваскуляр ёғ тўқимаси электрик стимуллашга вазоконстрикторлик билан жавоб беришини кузатишди. Luun ва ҳамкасблари периваскуляр ёғ тўқимадаги тарқалувчи омилни аниқлашда ва уни «adventitium-derived relaxing factor» (ADRF) деб номлашди. Ҳозирда бир қанча адабиётларда ушбу антиконтрактил тарқалувчи таначалар ҳақида етарлича маълумотлар мавжуд. Шунга қарамасдан, ҳалигача ADRF нинг таъсир механизми ва табиати ҳақида ягона тўхтамга келинмаган. For Verlohren ва ҳамкасблари ADRF ни эндотелийга боғлиқ эмас деб ҳисоблашади, бироқ Gao ва ҳамкасблари бунга тесқари бўлган фикрни илгари суришади. ADRF нинг вазодиятатор самараси қон-томир силлиқ мушак ҳужайраларига турли хил K^+ каналларининг очилиши орқали амалга ошади. 13-жадвалда турли хил адипокинларнинг эндокрин ва қон-томир паракрин функцияси кўрсатиб ўтилган.

13-жадвал

Адипокин	Умумий таъсири	Қон томирга таъсири
Лептин	Тўйинтирувчи омил. Гипоталамус рецепторлари орқали тўйиш ҳиссини физиологик бошқарувчиси. Микдори танадаги ёғ микдорига боғлиқ.	Эндотелий дисфункцияси. Эндотелийга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган релаксация.
Резистин	Инсулинга чидамликни индукциялаш орқали семизликни қандли диабет билан боғлаб туради.	ЭТ-1 ишлаб чиқарилишини ошиши ва NO ишлаб чиқарилишини камайиши орқали эндотелий фаолиятини бузилишига олиб келади.
Адипонектин	Микдори семизлик билан тесқари пропорционал.	K^+ каналлари орқали NO га боғлиқ вазорелаксация амалга ошади.
Висфатин	Экспрессияси семизлик билан узвий боғлиқ. Ҳужайра култураларидаги инсулинга ўхшаш таъсир қилади.	NO га боғлиқ вазорелаксация.

давоми

TNF- α	Семизлик билан яллиғланишни боғлаб туради. TNF- α экспрессиясини ошиши реактив оксидланган таначалар ишлаб чиқарилиши орқали амалга ошади. Адипонектин ишлаб чиқарилишини камайтиради.	Эндотелийга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган вазодиятация. ЭТ-1 ва Анг-II билан боғлиқ вазоконстрикцияни триггерлайди. Реактив оксидланган таначалар ишлаб чиқарилишини ошиши ёки NO ишлаб чиқарилишини камайиши орқали эндотелийга боғлиқ вазодиятацияни камайишига олиб келади. Реактив оксидланган таначалар ишлаб чиқарилиши орқали ПВЁТ бироз вазодиятацияловчи самара кўрсатади.
Адипокин	Умумий таъсири	Қон томирга таъсири
Интерлейкин-6	Инсулинга чидамлик ва умумий яллиғланишга таъсир қилади.	Эндотелийга боғлиқ вазодиятация. Реактив оксидланган таначалар ишлаб чиқарилишини ошиши ва NO ишлаб чиқарилишини камайиши орқали эндотелий дисфункцияси.
Простаноидлар	Қон-томир функцияси. Гемостаз. Бир қанча биологик функциялар.	Простаноидлар турига қараб вазодиятация ёки вазоконстрикция.
Ангиотензин-II	Қон-томир функцияси. Na^+ ва сув гомеостази. Буйракдаги функцияси.	Вазоконстрикция.
Эндотелин-1	Қон-томир функцияси.	Вазоконстрикция.
Реактив оксидланган заррачалар	Бир қанча биологик эффеқтлар. Қариш.	Ca^{2+} сенсбилизацияси орқали вазоконстрикция.
Ёғ тўқимадаги тарқалувчи омил – «adventitium-derived relaxing factor» (ADRF)	Қон-томир функцияси.	Турли хил K^+ каналларини очилиши орқали вазорелаксация.

Бир қанча адипокинларнинг эндокрин ва қон-томир паракрин функцияси.

Лептин

Лептин ёғ хужайралари томонидан синтезланади. Унинг синтези истеъмол қилинадиган овқат миқдорига қараб ўзгариб туради. Лептин миқдори очқолганда камайтири ва тўйиб овқатланганда ортади. Гипоталамус ҳамда эндотелий томонидан синтезланиб эндотелий хужайраларига айланадиган OB-Rb рецепторлари ушбу гормон учун нишон ҳисобланади. Фақатгина марказий нерв тизимида эмас, балки қон-томир эндотелийсида ҳам лептин рецепторларини мавжудлиги семизликда бузилган қон-томир функцияси ва лептин ўртасида боғлиқлик борлигидан далолат беради. Лептин NO-га боғлиқ вазодилататор бўлиш билан бир қаторда, периферик қон-томир чидамлилигини ва симпатик нерв фаолиятини оширади. Лептиннинг қон плазмасидаги миқдори семизлик билан узвий боғлиқ бўлиб, семизликдаги гиперлептинемия юрак қон-томир касалликларининг мустақил хавф омилли ҳисобланади. Семизликда лептиннинг ЮҚТ тизимига таъсири ҳақида иккита теория мавжуд. Биринчи теорияга биноан лептин қон-томир тонусини бошқаришда иштирок этади ва бир вақтнинг ўзида нейроген прессиор ва NO орқали депрессиор таъсир кўрсатади. Коронар артериолаларда ўтказилган экспериментал бошқа бир теорияга биноан, лептин NO-га боғлиқ вазодилатацияга сабаб бўлади ва бир вақтнинг ўзида эндотелийга боғлиқ вазодилатацияни бузилишига олиб келади ва эндотелий дисфункциясига сабаб бўлади.

Лептин ЮҚТХ учун потенциал биомаркер сифатида қабул қилинган. Madiera I. ва ҳамкасбларининг (2016 й.) тадқиқотларига қараганда плазмада лептин миқдори 13,4 нг/дл дан юқори бўлиши метаболик синдром билан узвий боғланган. Лептиннинг концентрацияси ҳар 1 нг га ошиши МС учраш частотасини 3% га оширади ($p=0,002$; OR 1,03; 95% CI 1,01–1,05).

Адипонектин

Адипонектин ёғ хужайралари томонидан кўп миқдорда ишлаб чиқариладиган ва қон плазмасида турғун концентрацияда бўладиган оксил ҳисобланади. Соғлом инсонларда адипонектин қон-томирларда бузилишлар ривожланишини олдини олади ва липидлар, глюкоза метаболизми ҳамда инсулинга чидамлилиқ

билан узвий боғланган бўлади. Лептиндан фарқли ўларок, адипонектин тана вазн индекси билан манфий боғланган. Ушбу манфий боғланиш, адипонектин билан висцерал семизликда, ушбу протеиннинг териости ёғ тўқимаси билан боғлиқлигига нисбатан яққолроқ намоён бўлади. Шу билан бир қаторда, инсулинга чидамлилиқ ва гиперинсулинемия қондаги адипонектинларни кам бўлиши билан узвий боғлиқликка эга. Плазмадаги адипонектинлар миқдорини камайтириши семизлик билан боғлиқ метаболик асоратлар ривожланишида муҳим роль ўйнайди. Адипонектин кучланишга боғлиқ калий каналларини очиши ҳисобига NO-га боғлиқ вазодилатацияни яхшилайдди.

Бир қанча тадқиқотларнинг кўрсатишича, адипонектин инсулин таъсир механизмида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, гипoadипонектинемия инсулинга чидамлилиқ ва 2 тип қандли диабет ривожланишига олиб келиши мумкин. Lindsey ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича, Пима ҳиндуларида плазмадаги адипонектинлар миқдори кам ҳамда уларда семизлик кўп учрайди. Шу билан бирга улар, плазмадаги адипонектин миқдори инсулинга сезувчанлик билан кучли боғлиқликка эга. Пима ҳиндуларидаги тадқиқотга биноан адипонектинлар қандли диабет ривожланишини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга ва адипонектинлар миқдорининг юқори бўлиши глюкоза метаболизми бузилишларини олдини олади. Шунга биноан, гипoadипонектинемия қон-томир ўзгаришлари ва инсулинга чидамлилиқ каби метаболик бузилишларда ҳамда артериал гипертензияда муҳим фон вазифасини бажаради. Ҳақиқатан, бир қанча тадқиқотлар артериал гипертонияли беморларда адипонектинлар миқдори кам бўлишини кўрсатади.

Jean Luc Gradije ва ҳамкасбларининг кўрсатишича (2016 й.) адипонектин (OR [95% CIs]: 0,84 [0,77; 0,92], $p<0,0005$) ва абдоминал (қорин) тери ости ёғи (0,56 [0,39; 0,79], $p=0,001$) метаболик синдром хавфини камайтиради, ўз навбатида, инсулинга чидамлилиқ (резистентлик) (1,31 [1,16; 1,48], $p<0,0005$) ва кўкрак қафасининг ёғсиз юмшоқ массаси (1,31 [1,10; 1,61], $p=0,002$) эса метаболик синдром хавфини кўпайтиради. Адипонектин метаболик синдромга қарши яққол ифодаланган ҳимоя хусусиятига эга ва бошқа бошқа хавф омилларига боғлиқ эмас.

Ўсма некроз омили – Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

Hotamisligil гурухининг кўрсатишича ёғ тўқимаси ўзидан инсулинга чидамлик ривожланишига сабаб бўладиган TNF- α ажратади. Шу сабабли ҳам ушбу омил ҳозирда энг муҳим адипокинлардан бири деб тан олинди. Ёғ хужайралари ўзидан TNF- α ни секреция қилади, семиз инсонларнинг гипертрофияланган адипоцитларидан ушбу омилнинг экспрессияси кучаяди. TNF- α семизлик билан яллиғланишни боғлаб турувчи молекула саналади.

Простагландинлар (адипоцитлардан олинган)

Простагландинлар, ангиотензин II ва эндотелин-1 каби адипоцитлардан ишлаб чиқариладиган энг кучли вазофаол таначалар ҳисобланади. Адипоцитлар симпатик стимуляцияга жавобан простагландинлар ишлаб чиқаради. Адреналин каби липолитик гормонлар ҳам семизлик билан алоқадор гипертензия ва гипертензив ҳолатлар билан боғланган бўлади. Ушбу гормонлар адипоцит мембранасидаги β рецепторларни нишонга олади ва ўз навбатида гормонга сезгир липазани фаоллаштиради. Бу стимул ёғ кислоталар ва келиб чиқиши ёғ кислота бўлган PGE₂, PGI₂ каби простагландинлар ажралиши билан кузатиладиган липолизга сабаб бўлади. Инсулин эса антилиполизни стимуллади, яъни простагландин (PGI₂) каби простагландинлар ажралишини камайтиради. Инсулин ушбу кучли вазодилататор ишлаб чиқарилишини камайтириши асосида, Parker ва ҳаммуаллифлари артериал гипертензия маълум бир микдорда PGI₂ камайиши натижасида юзага келадиган инсулинга чидамлик ва гиперинсулинемия (м-н: метаболик синдром) билан боғлиқ деган хулосага келишди. Кўриниб турибдики, адипоцитлардан PGI₂ ишлаб чиқарилиши ёғ хужайралари билан кон-томир эндотелий хужайраларининг ҳамкорлигида амалга ошади. Parker ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича, адипоцитлар простагландинлар, кон-томир эндотелийсига яқин жойлашган простагландинларга айланадиган арахидон кислотанинг дастлабки ёғ кислота компонентининг манбаи ҳисобланади. Адипоцитлар арахидон кислота ишлаб чиқаради, аммо уларда кўшни эндотелий хужайралар томонидан таъминладиган циклооксигеназа етарли бўлмайди.

Ангиотензин II (Адипоцитдан олинган)

Soltis ва Cassis 1-бўлиб ПВЕТ ни ангиотензин II ни манбаи эканлигини ва адипоцитлардан олинган ушбу субстанция вазоконстриктор хусусиятини намоён қилишини кўрсатиб ўтишди. Бу хусусият ангиотензин II, P13K фаоллашишига тўсқинлик қилиши ва натижада ушбу йўналиш бўйича NO синтези стимуляциясини йўқолиши натижасида амалга ошади. Семиз инсонларда плазмадаги ренин фаоллиги ва ангиотензин II ишлаб чиқарилиши юқори бўлади. Ушбу феноменни исботлаш учун қуйидаги 3 та тушунтиришлар тавсия қилинган: (1) семизликда Генли ковузлоғидаги натрий хлорид қайта сўрилишини ошиши ва macula densaга натрий хлор етказилишини камайиши ҳисобига ренин секрецияси ошиши мумкин; (2) семизликда симпатик нерв тизимини фаоллашиши орқали ренин секрецияси ошиши мумкин; (3) гипертрофияланган адипоцитлардаги ренин фаоллигини юқорилиги ангиотензин II ажралишини кўпайишига олиб келади. Ҳозирги вақтда биламизки, адипоцитлар ренин-ангиотензин тизимига иштирок этувчи бутун ферментлар машинасига эга бўлиб, жумладан ангиотензин II синтезини амалга оширади. Шунинг ҳам айтиб ўтиш лозимки, ангиотензиноген ген экспрессияси қорин ичи ёғ тўқималарида бошқа ёғ захираларига нисбатан юқори бўлади. Ангиотензин II алдостерон билан физиологик жиҳатдан боғланган бўлади. Бир канча семиз инсонларда, айниқса абдоминал семиз беморларда ушбу кортикостероид микдори юқори бўлади. Шу билан бир қаторда адипоцитлар алдостерон ҳам ишлаб чиқариши (ангиотензин II га жавобан) яқинда кашф қилинди. Шу муносабат билан, адипоцитларни ренин-ангиотензин-алдостерон тизимини миниатюраси ҳисоблаш мумкин.

Ёғ хужайралар буйрак усти беги пўстлоқ қисми хужайраларидан алдостерон ажралиши учун муҳим таъсирли минералокортикоид ажратувчи омилни секреция қилиши диққатга сазовор. Улар адипогенез ёки алдостерон ажратувчи омиллар деб номланади, аммо ҳалигача тўлиқ тасвири берилмаган. Ҳозирда инсулинга чидамлик ва алдостеронни ортиқча ажралиши орасида боғлиқликни ифодаловчи етарлича маълумотлар мавжуд. Алдостерон бир канча тўқималардаги минералокортикоид рецепторларининг фаоллашиши (мустикал ген транскрипцияси) орқали инсу-

линга чидамлиликини кучайтиради. Бошқа томондан, гиперинсулинемия алдостерон миқдорини ошишига сабаб бўлади. Шундай қилиб, гипертензия ва гиперинсулинемия ўртасида яна бир ижобий ҳалқа пайдо бўлиб, бу ўз навбатида семиз артериал гипертензияли беморларда инсулинга чидамлилики ва асоратлар ривожланиши потенциал механизмида патофизиологик жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга.

Эндотелин-1 (адипоцитлардан олинган)

Аввал эслатиб ўтилганидек, эндотелин-1 одатдаги шароитда эндотелий ҳужайраларидан ишлаб чиқариладиган вазоконстриктор оксил бўлиб, адипокинлар сифатида баҳоланади. Ҳақиқатдан ҳам, эндотелин-1 миқдори семиз ва 2 тип қандли диабетли беморларда юқори бўлади. Экспериментал тадқиқотлардаги семизликда эндотелин-1 гени ва оксил экспрессиясини ошиши юрак қон-томир тизимида аниқланган. Nagmen ва ҳаммуаллифларини кўрсатишича, семиз инсонлардаги ёғ тўқимаси озгин инсонлардаги ёғ тўқимасига нисбатан 2.5 марта кўп эндотелин-1 ажратади. Бундан ташқари, бу эндотелин-1 фақат висцерал ёғ тўқимасида (тери ости ёғ тўқимасида эмас) инсулинга чидамлиликини чақиради. Бу эса эндотелин-1 ни тўғридан-тўғри инсулинга чидамлилики ва семизлик билан боғлаб туради.

4-боб. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА НИШОН ОРГАНЛАР ЗАРАРЛАНИШИ

Метаболик синдромли беморларда кўпинча қон босимининг юқори нормал ёки яққол гипертензив ҳолатлар диапазонида кўп учрашини ЧҚГ, сийдик билан альбумин экскрециясининг кучайиши ва артериал қон-томирлар каттиклигининг ошиши каби субклиник (симптомларсиз) органлар зарарланиши билан боғлиқ бўлган артериал гипертензия тарқалишини юқорилиги билан тушинтириш мумкин. Шу билан бир қаторда, органлар зарарланишининг бир қанча ушбу маркерлари ҚБ кўтарилишисиз ривожланаётган МС ли беморларда ёки АҚБ коррекция қилинган гипертензив беморларда ҳам кузатилиши, ушбу патологик жараённинг бошқа омиллари ҳам ҚБ ривожланишида мустақил равишда иштирок этишини тасдиқлайди (14-жадвал).

Mule J. ва ҳамкасблари (Mule et al., 2014) нишон органлар зарарланишининг юрак, буйрак ва ретинал маркерларига МСнинг таъсирини баҳолаш мақсадида 353 та ҚД сиз, ёш ва ўрта ёшли, ЮҚТ ва буйрак касалликлари лаборатор ва клиник белгилари бўлмаган гипертония касаллиги билан оғриган беморларни текширишди. Шу билан бирга, тадқиқотчилар иккинчи гуруҳда МСли ва МС сиз беморларда уйқу сон пульс тўлқини тезлиги (УСПТТ) ва аорта қаттиклигини ўлчашди. Тадқиқот натижаларига кўра, МСли гипертензив беморларда эхокардиографияда чап қоринча массаси юқори эканлиги, нисбий деворининг қалинлиги, чап бўлмача ўлчами ва ЧҚ гипертрофияси кўпроқ учраши, пастки ўрта деворнинг фракцион қисқаришини камлиги ҳамда диастола вақтидаги Е тўлқинининг қисқарганлиги МС сиз беморларга қараганда яққол ифодаланганлигини кўрсатиб ўтишди. Бунда МСли беморларда ЧҚГ МС сиз беморларга қараганда 2,89 марта кўп учраши (95%, CI 1,68–4,98) кузатилди. МС компонентларининг ошиб бориши, ЧҚГни ҳам ортиб боришига сабаб бўлади.

Субклиник орган зарарланишининг турли кўрсаткичлари билан метаболик синдромнинг боғлиқлигини тадқиқ этувчи кўндаланг тадқиқотлар

Муаллифлар	Беморлар сони	ЧҚМ	ЧҚДФ	УИМҚ	Микроальбуминурия	СБК	Артериал қон томир қаттиқлиги
Mancia et al.	2051	↑	-	-	-	-	-
Cuspidi et al.	447	↑	-	↑	↑	-	-
Leoncini et al.	354	↑	-	↑	↑	-	-
Mule et al.	353	↑	↓	-	↑	-	-
Mule et al.	475	↑	↓	-	-	-	-
Schillaci et al.	618	↑	↓	-	-	-	-
Nicolini et al.	200	↑	↓	-	-	-	-
Aijaz et al.	2042	↑	↓	-	-	-	-
Sundstrom et al.	820	↑					
De Semione et al.	2758	↑	↓	-	-	-	-
Burschfield et al.	1572	↑	-	-	-	-	-
De las Fuentes et al.	607	↑	↓	-	-	-	-
Hwang et al.	1599	↑	↓	-	-	-	-
Kim et al.	1886		↓	=	-	-	↑
Engelson et al.	1945	↑	-	↑	↑	-	-

Давоми

Муаллифлар	Беморлар сони	ЧҚМ	ЧҚДФ	УИМҚ	Микроальбуминурия	СБК	Артериал қон томир қаттиқлиги
Ferrara et al.	340	↑		=			
Aksoy et al.	90	↑	↓	-	-	-	-
Mule et al.	93	-	-	-	-	-	↑
Schillaci et al.	169	-	-	-	↑	-	↑
Scuteri et al.	20750	-	-		-	-	↑
Scuteri et al.	6148	-	-	↑	-	-	↑
Scuteri et al.	471	-	-	↑	-	-	↑
Zancetti et al.	2034	-	-	↑	-	-	-
Kashamoto et al.	760	-	-	↑	-	-	-
Irache et al.	1853			=			
Chen et al.	6217	-	-	-	↑	↑	-
Chen et al.	15160	-	-	-	↑	↑	-
Navarro et al.	8425	-	-	-	-	↑	-
Johns et al.	574	-	-	-	-	↑	-

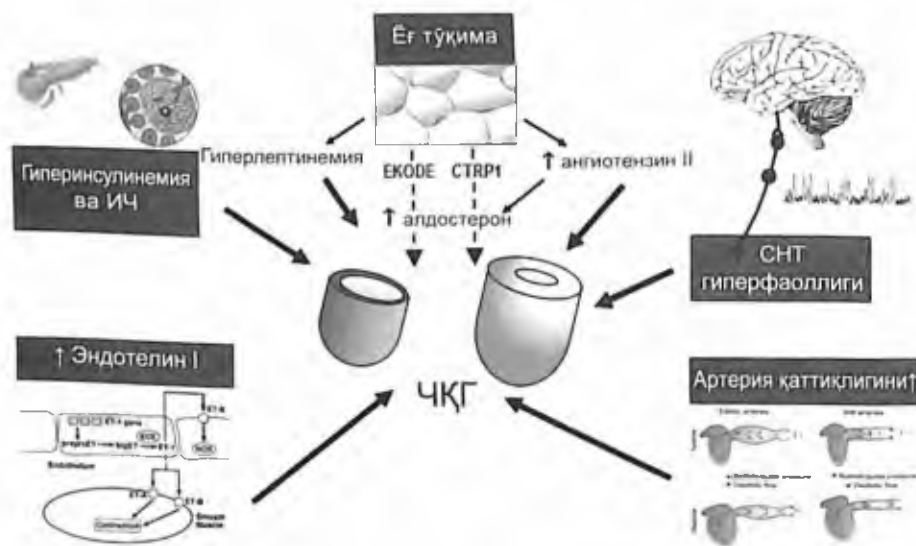
ЧҚМ – чап қоринча массаси; ЧҚДФ – чап қоринча диастолик фаолияти; УИМҚ – уйқу артерияси нитима медия қалинлиги; СБК – сундуқка буйрак касаллиги; ↑ – ошган; ↓ – камайган; = – фарқи йўқ.

Шуни ҳам таъкидлаб ўтиш лозимки, МС ва ЧҚГ орасидаги муносабатлар кўп компонентли регрессия моделида ҳам тасдиқланган, яъни МС алоҳида компонентлари ҳам ЧҚГга тўғридан-тўғри мустақил равишда салбий таъсир кўрсата олади, компонентлар биргаликда эса синэргик таъсир килиб, ЧҚ массасига янада салбий таъсир кўрсатади.

Mule J. ва ҳамкасблари «ок халат синдроми» ва ортиқча тана вазнига эга ҳамда семиз гипертония касаллиги билан оғриган беморларда МС ни юрак массасига таъсирини ўрганишди ва деярли шундай натижалар олишди.

«PAMELA» тадқиқотида караганда, МСли беморларда ЧҚГ ривожланиш хавфи яқин 10 йилликда МСсиз беморларга караганда 3 марта юқори бўлади.

Бизнинг тадқиқотларда ҳам шунга яқин натижалар олинди. Қон босими ошиб турадиган ва антигипертензив воситалар нерегуляр қабул қиладиган МСли 120 бемор текширувдан ўтказилиб, назорат гуруҳидаги 56 МСсиз артериал гипертензияли беморлар билан таққосланганда, МСли беморларда ЧҚГ ушбу синдромсиз беморларга караганда 1,7 марта кўп учраши кузатилди. Метаболик синдром ЧҚГ ни рағбатлантирувчи схема қуйида кўрсатилган (7-схема).



7-схема. Метаболик синдром ЧҚГ ни рағбатлантирувчи схема: ЧҚГ – чап қоринча гипертрофияси; СНТ – симпатик нерв тизими; ИЧ – инсулинга чидамлилиқ.

Бир қанча тадқиқотларни кўрсатишича, МС диастолик функцияга ҚД ва АГдан мустақил равишда, қисман ЧҚМ ва ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда салбий таъсир кўрсатади. Метаболик синдром натижасида юрак структураси ва фаолиятининг симптомларсиз ўзгариши орқали ушбу синдромни ЮЕ учун аниқланган хавф омилларини коррекция қилинганда ҳам юрак етишмовчилиги ривожланишида кучли мустақил прогностик омил эканлиги билан тушунтириш мумкин. Шу билан бирга, МСда ЮЕ хавфини ИЧ ва уни оқибатида ривожланадиган, миокардга тўғридан-тўғри таъсир қиладиган, кўшимча проатеросклеротик таъсирли гиперинсулинемия ҳам янада кучайтиради. «Uppsala Longitudinal Study of Adult Men» тадқиқотида инсулинга чидамлилиқ ҚД, семизлик ва бошқа потенциал омилларни ҳисобга олганда, юрак етишмовчилиги учун мустақил хавф омилли эканлиги кўрсатиб ўтилган.

Mule J. ва ҳамкасбларининг (2014 й.) кўрсатишича, МСли гипертония касаллиги билан оғриган беморларда ҳозирда нафақат буйрак касалликларининг асорати, балки вақтдан илгари ЮҚТК даракчиси бўлган альбумин экскрецияси ва бунинг оқибатида ривожланадиган микроальбуминурия микдори метаболик синдромсиз беморларга караганда кўпроқ эканлиги кузатилди. Бизнинг тадқиқотимиз натижаларига караганда, МСли гипертензив беморларнинг 18,7% да абнормал альбуминурия аниқланди (микроальбуминурия 16,1%, протеинурия 2,6%). «REDHY» ва бошқа бир қанча кўндаланг тадқиқотларда ҳам, МС ва сурункали буйрак касалликлари орасидаги боғлиқликлар кўрсатиб ўтилган.

Гипертоник ретинопатия ҳам гипертония касаллигида ривожланадиган патологик ҳолатлардан саналади. Бир қанча тадқиқотларда, МСли беморларда гипертоник ретинопатия МСсиз беморларга караганда кўпроқ кузатилиши кўрсатиб ўтилган бўлишига қарамастан, МС ретинопатия ривожланишида тўғридан-тўғри сабаб бўлишини исботловчи далиллар етарли эмас.

Гипертоник ретинопатиядан фарқли ўларок, аортал қаттиқликнинг ошиши ЮҚТКдан ўлим ва ногиронлик ривожланиши учун кучли прогностик кўрсаткич ҳисобланади. Қаттиқлашган артериядан пульс тўлқинлари тез ҳаракатланади, шу сабабли пульс тўлқини тезлиги (ПТТ) артериал қаттиқликни аниқлашда кенг фойдаланиладиган ўлчов ҳисобланади. ПТТ аорта ва аорта-ёнбош йўлида аниқланади, чунки аорта ва унинг биринчи шохи патофизиологик жиҳатдан артериал қаттиқликка энг кўп дучор бўладиган қисм ҳисобланади. Шу сабабли, аорта ПТТ артериал қаттиқликни ўлчашда олтин стандарт сифатида қабул қилинган.

Метаболик синдромли, ҚД бўлмаган, АГ ли беморларда ПТТ метаболик синдромсиз беморларга қараганда юқори бўлиши бир қанча тадқиқотларда кўрсатиб ўтилган (Mule et al., 2015). МС ёшга боғлиқ равишда артериал қаттиқликни ошишига олиб келади ва бу жараён эрта қон-томир қариши деб номланади. Вақтдан илгари артерияларнинг қариши, метаболик синдром учун хос саналади. Катта артерияларда қариш давомида кузатиладиган структур ўзгаришларга эластин толалар тармоғининг кенг кўламда бузилиши, коллаген миқдорини ошиши, медия қаватининг кальцийланиши ва артерия девори бўйлаб қон-томир силлиқ мушак хужайраларини миграцияси ва тўпланиши киради. Метаболик синдромли беморларда ушбу жараёнлар бир қанча сабабларга кўра эртароқ бошланади: 1) хужайра ташқарисидаги матрикс оксилларининг ҳаракатини назорат қилишда иштирок этадиган ва матрикс металлопротеиназа ва металлопротеиназанинг тўқима ингибитори регулятори ҳисобланадиган РААТ фаоллашиши; 2) стресс оксидланиш ва сурункали паст даражадаги яллиғланиш жараёнларининг кучайиши; 3) матрикс оксилларининг гликирланишини кучайиши; 4) инсулинга чидамлилиқ билан узвий боғлиқ азот оксидининг биомавжудлигини камайиши; 5) эндотелин-1 миқдорини ошиши; 6) лептин миқдорининг ошиши; 7) гипoadипонектинемия.

Қон томирларнинг эрта қариши ҳамда нишон орган зарарланишининг бошқа субклиник кўрсаткичлари, бошқа хавф омиллари билан биргаликда куммулятив зарарли таъсир кўрсатади ва ЮҚТК ҳамда когнитив фаолият бузилиш хавфини оширади. Schillaci ва ҳамкасблари 169 та қандли диабетли бўлмаган эндигина ташхисланган АГ ли беморларнинг МС мавжуд бўлган гуруҳида аортал ПТТ юқори бўлишини, қўлларда эса ПТТ МС ли ва МС сиз беморларда деярли фарқ қилмаслигини кузатишди. Яқинда, Scuteri ва ҳамкасблари томонидан Европанинг 8 давлати ва АҚШ дан иборат 9 та когорт тадқиқотда 20570 бемор қатнашган «MARE» тадқиқоти натижалари эълон қилинди. Ушбу кенг кўламли тадқиқот натижаларига кўра, кам ЗЮЛП-Х, юқори триглицерид ва абдоминал семиришдан бошқа МС нинг барча компонентлари артериал қон-томирлар қаттиқлиги билан узвий боғланган.

«SardiNIA Project» тадқиқоти ва «Baltimore Longitudinal Study on Aging» тадқиқотларида ҳам МС ли беморларда каротид қон-томир қаттиқлиги метаболик синдромсиз беморларга нисбатан юқори эканлиги кўрсатиб ўтилган.

Юқорида келтирилган тадқиқотларнинг натижалари МС артериал қон-томирларнинг қариш жараёнларини тезлаштиради деган концепцияни тасдиқлайди. МС билан ўтказилган «Framingham Heart Study» тадқиқоти натижаларига қараганда МС ҳамда уйқу артерияси атеросклерози ўртасида кучли боғлиқлик мавжуд. Ушбу тадқиқотда субклиник ЮҚТК кўрсаткичлари (чап қоринча гипертрофияси, уйқу артериясидаги ультратовуш аномалиялари, болдир-елка индексини камлиги, микроальбуминурия)нинг кўп учраши метаболик синдромли беморларда кузатилган.

Қизиғи шундаки, метаболик синдромли субклиник касаллик белгилари бўлган беморларда ЮҚТ ҳодисалари субклиник касалликсиз МС ли беморларга қараганда 3 марта кўп кузатилади. Ҳатто қандли диабет ва метаболик синдром мавжуд бўлмаган беморларда ҳам субклиник касалликнинг ўзини мавжудлигида ЮҚТ ҳодисаларини тахминан 2 марта кўпроқ кузатилишига сабаб бўлади (субклиник касаллиги бўлмаган беморлар билан солиштирилганда). Субклиник касалликни коррекциялаш МС ва ЮҚТК билан боғлиқ бўлган хавфни сезиларли даражада камайтиради. Ушбу кузатишлар МС билан боғлиқ бўлган ЮҚТК хавфини кўрсатишда субклиник касалликни алоҳида аҳамиятга эга эканлигини яна бир бор тасдиқлайди.

5-БОБ. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ АЛОҲИДА КОМПОНЕНТЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ

Артериал қон босимини ўлчаш ва артериал гипертензияни ташхислаш

Метаболик синдромдаги артериал гипертензияни кечиш хусусиятлари куйидагилардан иборат: кўпинча рефрактор артериал гипертензия ривожланади, нишон органлар зарарланиши эрта кузатилади – ЧҚГ (чап қоринча гипертрофияси) ривожланиши, миокарднинг эрта дисфункцияси, буйрак гиперфилтрацияси ва МАУ (микроальбуминурия), аорта ва артериялар эластиклигининг камайишига олиб келади. Метаболик синдромли беморларда АҚБСН да (артериал қон босимининг суткалик назорати) артериал қон босимининг суткалик ритм бузилишлари янада яққолроқ намоён бўлади, уларда тунги АҚБ ошишлари ва АҚБ вариабеллиги МС сиз беморларга қараганда юқори кўрсаткичга эга бўлади.

Артериал гипертензияни Коротков усули ёрдамида АҚБни офисда ўлчаш ёки АҚБ ни суткалик назорат қилиб аниқланади.

АҚБ ни ўлчашни шифокор ёки тиббий ҳамшира амбулатор ёки стационар шароитда олиб боради (клиник АҚБ). Ўлчаш аускультатив метод ёрдамида амалга оширилади (Н.С.Коротков бўйича). Бундан ташқари артериал қон босимини беморни ўзи ёки унинг яқин қариндошлари уй шароитида ҳам ўлчаш мумкин (АҚБЎНК – артериал қон босимини ўзи назорат қилиши). АҚБСН амбулатор ёки стационар шароитда тиббиёт ходимлари томонидан олиб борилади. АҚБни клиникада ўлчаш АҚБ даражасини, хавф прогнозини, даво самарадорлигини баҳолаш учун катта аҳамиятга эга. АҚБни ўлчашни аниқлиги ва АГга тўғри ташхис қўйиш кафолати ҳамда уни оғирлик даражасини аниқлаш ўлчаш коидаларига амал қилишга кўп жиҳатдан боғлиқ.

АҚБ ўлчашда куйидагиларга амал қилиш лозим:

• Беморни ҳолати

Ўтирган қулай ҳолатда; қўллар столда ва юрак кенглигида; манжета елкага жойлаштирилади, унинг пастки қисми тирсак бурчагидан 2 см юқорида жойлашган бўлиши лозим.

• АҚБни ўлчаш шароити

АҚБ ни ўлчашгача бўлган 1 соат ичида бемор кофе ёки тетиклаштирувчи чой ичмаган бўлиши лозим; текширувгача бўлган 30 дақиқа давомида чекмаган бўлиши лозим; агар бемор симптомиметиклар қабул қилаётган бўлса, уларни қабул қилиш бекор қилинади (бурун ва кўз томчилари ҳам); АҚБ тинч ҳолатда бемор 5 дақиқа дам олганидан кейин ўлчанади; агар текширувдан олдин беморда кучли жисмоний ҳаракат ёки руҳий юклама кузатилган бўлса АҚБ 15–30 дақиқа дам олгандан сўнг ўлчанади.

• Жихозланиши

Манжета ўлчами қўл ўлчамига мувофиқ келиши лозим; манжетанинг резинали шишадиган қисми елка айланасининг 80% дан кўпроқ қисмини эгаллаши лозим; беморга мос манжета ўлчамини танлашда елканинг юқори 1/3 қисмидаги қўл айланасини ҳисоблаш мақсадга мувофиқ. Қуйидаги манжета ўлчамлари тавсия қилинади: қўл айланаси 27–34 см бўлганлар учун – 13×30 см ли манжета; қўл айланаси 35–44 см бўлганлар учун – 16×38 см ли манжета; қўл айланаси 45–52 см бўлганлар учун – 20×42 см ли манжета. Шунинг учун семизликдан азият чекаётган бир қанча беморларда АҚБни ўлчашда стандарт манжеталар етарли бўлмаслиги мумкин. Танометр кўрсаткичи текширишдан олдин ноль ҳолатида бўлиши лозим.

• Текширишлар сони

АҚБ даражасига баҳо бериш учун ҳар бир қўлда 1 минутлик интервал билан камида 2 марта ўлчаш амалга оширилади; агар АҚБ фарқи >5 мм.см.уст. бўлса яна бир марта қўшимча ўлчаш амалга оширилади; якуний натижа сифатида ушбу 3 та ўлчашдаги қийматларнинг ўртачаси олинади. 2–3 марта ўлчашда бироз АҚБ ошганда артериал гипертензия ташхиси қўйиш учун қайта ўлчаш бир неча ойдан сўнг амалга оширилади. Агар АҚБ яққол ошган ва нишон органлар зарарланиши, ЮҚТК ривожланиш хавфи юқори ёки жуда юқори бўлса, АҚБни ўлчаш бир неча кундан кейин такрорланади.

• Ўлчаш техникаси

Манжетага систолик қон босими (пульс йўқолиши) дан 20 мм.см. уст. ошадиган қийматгача ҳаво шиширилади. АҚБ 2 мм.см. уст. аниқлигида ўлчанади. Манжета бўйлаб босимни 1 сонияда 2 мм.см.уст. қийматда камайтирилади. 1-тон пайдо бўлган босим даражаси – СҚБга (Коротков тонининг 1-фазаси) мос келади. Тон йўқолишидаги босим даражаси – ДҚБга (Коротков

тонининг 5-фазаси) мувофиқ келади. Болаларда, ўсмирларда ва ёшларда жисмоний ҳаракатдан сўнг, ҳомиладорларда ва вояга етганларда бир қанча патологик ҳолатларда 5-фазани аниқлаш имконияти бўлмаганда, Коротков тонининг 4-фазасини аниқлашга ҳаракат қилиш лозим. Агар тонлар жуда кучсиз бўлса, беморга қўлни кўтариб бир неча марта кафтини сиқиш буюрилади ва кейин ҚБ ни ўлчаш такрорланади, бунда фонендоскоп билан артерияни қаттиқ босмасликни унутмаслик лозим.

Беморни биринчи марта кўрганда АҚБни иккала қўлда ўлчаш лозим. Кейинги текширувларда эса АҚБ юқори бўлган қўлда аниқлаш кифоя. 65 ёшдан катта, ҚД ли, антигипертензив дори воситалари қабул қилаётган беморларда АҚБни 3 дақиқадан сўнг турган ҳолатда ўлчаш лозим.

Артериал қон босимини, айниқса 30 ёшдан кичик бўлган беморларда оёқларда ўлчаш мақсадга мувофиқ; ўлчаш кенг манжета ёрдамида амалга оширилади; фонендоскоп сон чуқурчасида жойлаштирилади; окклюзияли зарарланган артерияларни аниқлаш ва елка-болдир индексига баҳо бериш учун САҚБ болдирда жойлаштирилган манжета ёрдамида ёки УТТ методи ёрдамида аниқланади.

Юрак қисқаришлари сони (ЮҚС) бемор ўтирган ҳолатда, АҚБ 2-марта ўлчангандан кейин, билак артериясида пульсни ҳисоблаш орқали аниқланади (энг камида 30 сония).

• Уй шароитида АҚБ ни ўлчаш

Уй шароитида ўлчанган АҚБ кўрсаткичи, АГ ташҳисида ва даволаш самарадорлигини баҳолашда, клиник АҚБга кўшимча қимматли маълумот беради, аммо бошқачарок нормативларни қўллашни талаб этади. Шифокор қабулидаги 140/90 мм.см.уст. бўлган қон босими, уй шароитида ўлчанган 130–135/85 мм.см.уст. мос келади. Артериал қон босимини ўзи назорат қилишидаги энг оптимал қиймат 130/80 мм.см.уст.га тенг. АҚБЎНҚ да анъанавий кўрсаткичли тонометрлардан фойдаланиш мумкин, бироқ кейинги йилларда автоматик ёки ярим автоматик тарзда ишлайдиган мосламаларга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

АҚБЎНҚда олинган АҚБ қиймати ЮҚТК прогнозини аниқроқ баҳолаш имконини беради. Уни ўтказишга изоляцияланган клиник АГ (ИКАГ), изоляцияланган амбулятор АГ (ИААГ), медицина тоза даво фониди АҚБни узок муддат назорат қилиш зарурияти бўлган ҳолатлар, даволашга чидамли АГ кўрсатма бўлиб ҳисобланади. АҚБЎНҚни ҳомиладорлар, ҚДли беморлар ва кекса ёшлиларда АГ ни ташҳислаш ва даволашда қўллаш мумкин.

АҚБЎНҚ куйидаги қулайликларга эга:

– Антигипертензив даво самарадорлиги ҳақида кўшимча маълумот беради;

– Беморларни давога эътиборини оширади;

– Ўлчаш бемор назорати остида олиб борилади, шунинг учун АҚБСНдан фарқли ўлароқ АҚБ ҳақидаги олинган натижалар ускунанинг ишлаш ишончилиги ва АҚБ ўлчаш шароити тўғрисида камроқ шубҳа уйғотади;

АҚБЎНҚ куйидаги ҳолатларда тавсия қилинмайди:

– Ўлчаш беморда ноқулайлик туғдирса;

– Бемор олинган натижаларга қараб, ўз-ўзича мустақил давони коррекция қилса;

Шу билан бир қаторда, АҚБЎНҚ ишловчи аҳолида кундузги ва тунги АҚБ ҳақида маълумот бера олмайди.

• Артериал қон босимини суткалик назорат қилиш (АҚБСНҚ)

Клиник АҚБ артериал қон босими даражаси ва риск стратификациясини аниқлашда асосий усуллардан ҳисобланади, аммо АҚБСНҚ куйидаги устунликларга эга:

– Бир кунлик кундузги ва тунги вақтдаги АҚБ кечиши ҳақида маълумот беради;

– ЮҚТК прогнозини аниқлаштириш имконини беради;

– Дастлабки нишон органлар зарарланишидаги ўзгаришлар ва даволаш фониди динамикадаги ўзгаришларга баҳо беришда ўзига хос аҳамиятга эга;

– Антигипертензив даво самарадорлигини аниқроқ баҳолайди, «оқ халат синдроми» ва плацебо таъсирини камайтириш имконини беради;

АҚБСНҚ юрак қон-томир бошқарилиш механизмларини ҳолати ҳақида муҳим маълумот беради, айниқса АҚБ суткалик ритми, тунги гипотензия ва гипертензияни аниқлаш имконини беради.

Куйидаги ҳолатларда АҚБСНҚ мақсадга мувофиқ:

– Қайта ўлчашларда, ташрифларда ёки бемор ўзи АҚБни ўлчаганда артериал қон босими лабиллигини юқорилиги;

– АГга мос нишон органлар зарарланиши йўқ ҳамда кам хавф омилли беморларда клиник АҚБ қийматининг юқорилиги;

– АГга мос нишон органлар зарарланиши мавжуд ҳамда бир нечта хавф омилли беморларда клиник АҚБ қийматининг нормаллиги;

– Шифокор қабулида ва бемор ўзи ўлчаганда АҚБ орасидаги фарқнинг юқорилиги;

– Антигипертензив давога чидамли;

– ҚДли ва кекса ёшли беморларда гипотензия ҳолатлари кузатилиб туриши;

Семизликнинг тана вазн индексига қараб таснифи (БЖССТ, 1997)

Тана вазн типлари	ТВИ (кг/м ²)	Ёндош касалликлар хавфи
Тана вазни дефицит	<18,5	Кам (бошқа касалликлар хавфи юқори)
Тана вазни нормал	18,5–24,9	Одатдагидек
Ортикча тана вазнига эга (семизлик олди ҳолати)	25,0–29,9	Ошган
Семизлик 1-даража	30,0–34,9	Юқори
Семизлик 2-даража	35,0–39,9	Жуда юқори
Семизлик 3-даража	>40	Ҳаддан ташқари юқори

Бундан ташқари семизликнинг ёғ тўқимасини тарқалиш даражасига қараб қуйидаги таснифга бўлиш мумкин:

- абдоминал – бунда асосий ёғ тўқимаси қорин бўшлиғида, олдинги қорин деворида, тўшда, бўйин ва юзда (эркаклик ёки андронид типдаги семириш) жойлашган бўлади;
- глютеофеморал – бунда асосий ёғ тўқимаси думба ва сонларда (аёллик ёки гиноид типдаги семириш) жойлашган бўлади.

Абдоминал семиришли беморларда глютеофеморал типдаги семиришга қараганда асоратлар кўпроқ ривожланади. «Health, Aging, and Body Composition Study» тадқиқотида висцерал семизлик АГ билан кучли боғланишга эга эканлиги кўрсатиб ўтилган. Шу билан бир қаторда, «Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study» тадқиқотида ҳам аналогик натижалар олинган.

Семизликни ташхислаш усули оддий бўлиб, бемор турган ҳолатда тарозига тортиб кўриш орқали бемор тана вазни, бўй ўлчагич ёрдамида қорин айланаси аниқланади.

Углеводлар алмашинуви бузилишини ташхислаш

Сахарги гликемияни бузилиши (СГБ) ва глюкозага толерантликнинг бузилиши (ГТБ) клиник белгиларсиз кечадиган, глюкозани тўқималарда ўзлаштирилишини камайиши билан кузатиладиган углевод алмашинувининг эрта бузилишларини кўрсатиб, уларни фақат перорал глюкозага толерантлик тести орқали аниқлаш мумкин. СГБ ва ГТБ қондаги глюкоза миқдорининг нормага нисбатан юқорилиги, аммо диабетик даражага етмаслиги билан характерланади.

Одатда углевод алмашинувининг бузилиши сахарда ёки тасодифан текширувда қон плазмасидаги глюкоза миқдорини аниқлаш ёки перорал глюкозага толерантлик тести натижасига асосланиб ташхисланади. Лаборатор жиҳозлар гликемияни аниқлашда мутлоқ муҳим

– Ҳомиладорлардаги АГ ва презклампсияга шубҳа бўлганда; АҚБСНҚда халқаро протоколларга мувофиқ клиник синовлардан ўтган мосламалардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ. АҚБСНҚда олинган маълумотларни таҳлил қилишда, асосий эътиборни АҚБни кунлик, тунги ва сутка давомидаги ўртача кийматларига қаратиш лозим.

АГ ташхиси қўйилгандан сўнг беморни иккиламчи АГ шаклини, нишон-органлар ҳолатини ва умумий юрак қон-томир хавфини аниқлаш учун текшириш лозим бўлади.

Текширувлар қуйидагиларни ўз ичига олиши лозим:

– Анамнез йиғиш ёндош хавф омиллари, нишон органлар зарарланиши, қўшилиб келган клиник ҳолатлар ва АГ иккиламчи шакллари ҳақида муҳим маълумот олиш имконини беради.

– Физикал текширувлар хавф омиллари, органлар зарарланиши ва иккиламчи характердаги АГни аниқлаш имконини беради. Беморнинг бўйи, тана вазни, тана вазн индекси, қорин айланаси ўлчанади.

– Лаборатор ва инструментал текширув усуллари оддий усуллардан мураккаб текширувлар томон борилади. Биринчи босқичда АГ ташхисиди ҳар бир бемор учун талаб қилинадиган текширувлар қилинади. Иккинчи этапда иккиламчи АГ шакли, хавф омиллари, нишон органлар зарарланиши ва қўшилиб келган клиник ҳолатларни аниқлаштиришда қўшимча текширувлар тавсия қилинади.

– Нишон органлар ҳолатини текшириш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ЮҚТК асоратлари ривожланиш хавф даражасини баҳолаш имконини беради. НОЗ аниқлаш учун юрак (чап қоринча миокарди массаси индексини аниқлаш), буйрак (микроальбуминурияни аниқлаш), томирларда (умумий уйку артериясида интима медиа калинлигини аниқлаш, брахиоцефаль ва ёнбош-сон томирларида атеросклеротик пиллакчалар, пульс тўлқини тезлигини аниқлаш) қўшимча тадқиқот усулларида фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Семизликни ташхислаш

Семизлик организмда ортикча ёғ тўқимаси ривожланиши билан кечадиган моддалар алмашинувининг сурункали касаллиги ҳисобланади.

Семизликнинг энг кўп қўлланиладиган таснифи уни даражасига қараб гуруҳларга бўлади (15-жадвал). Ушбу таснифда тана вазн индекси ёки Кеттле индексидан фойдаланилади. ТВИ қуйидаги формула орқали ҳисоблаб топилади:

ТВИ = тана вазни/бўй узунлигининг квадрати (кг/м²).

талаблардан бири ҳисобланади. ҚД ва бошқа бузилишлар ташхисида фойдаланиладиган гликометрларни фақат бемор ўзини назорат қилиши учун қўллаши мумкин. Гликолиз ва хато натижаларни олдини олиш мақсадида кон олингандан сўнг тезда гликемияга текшириш ёки кон центрафугаланган ёки 0–4°C да сақланган ёки консервантлар (флуорид натрий) билан пробиркага олинган бўлиши лозим.

Сахарги гликемия деганда тунги 8 соатдан кўп ва 14 соатдан кам бўлган вақт давомида очқолишдан кейинги (бунда сув ичиш мумкин) глюкоза миқдори тушунилади. Тасодикий гликемия – бу овқатланишдан қатъий назар сутканинг ҳар қандай вақтидаги қондаги глюкоза миқдори.

Стандарт перораль глюкозага толерантлик тестида қондаги глюкоза миқдори сахарда оч қоринда ҳамда 75 грамм сувсиз глюкоза (ёки 82,5 грамм моногидрат глюкоза) ни 250–300 мл сувда эритиб истеъмол қилгандан кейин 2 соатдан сўнг қайта ўлчанади. Тестни ўтказиш текшириш натижасига таъсир қилиши мумкин бўлган бир қанча қондаларга амал қилишни талаб этади. Тест 3 кунлик одатдаги овқатланиш фонида (перхез сакламаган ҳолатда) ўтказилади. Бунда овқат рационда углеводлар етарли миқдорда бўлиши лозим (150 грамм/суткадан кам бўлмаган) ва тест ўтказиладиган кундан олдинги кечқурундаги рационда камида 30–50 грамм углеводлар бўлиши лозим. Тест ўтказиш давомида чекиш ва жисмоний ҳаракат билан шуғулланиш тақиқланади. Перораль глюкозага толерантлик тести ўткир касалликлар ва қонда гликемияни оширадиган бошқа ҳолатлар (масалан, бир қанча дори воситалари – глюкокартикоидлар, териоид гормонлар, тиазид диуретиклар, бета-адреноблокаторларни қиска муддатли қабул қилиш) фонида ўтказилмайди.

16-жадвал

Қандли диабет ва углевод алмашинув бузилишларини ташхислаш мезонлари (БЖССТ, 1999–2006)

	Глюкоза концентрацияси, ммоль/л	
	Капилляр қон	Веноз қон
НОРМА		
Сахарда	<5,6	<6,1
Перораль глюкозага толерантлик тестидан 2 соатдан сўнг	<7,8	<7,8
Қандли диабет		
Сахарда	≥6,1	≥7,0
Перораль глюкозага толерантлик тестидан 2 соатдан сўнг	≥11,1	≥11,1

Тасодикий аниқланишда	≥11,1	≥11,1
Глюкозага толерантликнинг бузилиши		
Сахарда	<6,1	<6,1
Перораль глюкозага толерантлик тестидан 2 соатдан сўнг	≥7,8 ва <11,1	≥7,8 ва <11,1
Сахарги гликемияни бузилиши		
Сахарда	≥5,6 ва <6,1	≥6,1 ва <7,0
Перораль глюкозага толерантлик тестидан 2 соатдан сўнг	<7,8	<7,8

Глюкозага толерантликни бузилишида сахарги оч қоринда плазмадаги глюкоза миқдори 7,0 ммоль/л дан кам, 75 грамм сувсиз глюкоза билан перораль глюкозага толерантлик тестидан 2 соатдан сўнг ≥7,8 ва <11,1 ммоль/л бўлади.

Сахарги гликемияни бузилишида плазмадаги глюкоза миқдори сахарда, оч қоринда ≥6,1 ва <7,0 ммоль/л, ПГТТ дан 2 соатдан кейин эса 7,8 ммоль/л дан кам бўлади.

ГТБ/СГБ биргаликда кузатилганда плазмадаги глюкоза миқдори сахарда, оч қоринда ≥6,1 ва <7,0 ммоль/л, ПГТТ дан 2 соатдан кейин эса ≥7,8 ва <11,1 ммоль/л бўлади.

Углевод алмашинуви бузилишининг диабет олди ҳолатларини – ГТБ, СГБ ёки уларнинг биргаликдаги учрашини фарқлашни фақат ПГТТ ўтказиб амалга ошириш мумкин.

Ўзбекистонда ва деярли барча Европа давлатларида углевод алмашинуви бузилишини баҳолаш учун БЖССТ ташхислаш мезонларидан фойдаланилади (16-жадвал). Америка Диабет Ассоциацияси диабет олди ҳолатларини ташхислашда БЖССТ мезонларидан фарқли ўлароқ СГБ чегарасини >5,6 ммоль/л сифатида қабул қилган. Бу эса ўз навбатида, СГБ тарқалишини 3–4 марта кўпроқ кузатилиши билан характерли эканлиги табиий ҳол.

Инсулинга чидамлилиқни ташхислаш (асосан илмий мақсадларда қўлланилади) – инсулин таъсирини бевосита ва билвосита усуллар орқали баҳолаш усулларини ўз ичига олади.

Билвосита усул эндоген инсулин таъсирини баҳолашга қаратилган. Бунга қуйидагилар қиради: перораль глюкозага толерантлик тести (ПГТТ), вена орқали глюкозага толерантлик тести (ВОГЛТ).

Бевосита усулда инсулин инфузия қилинади ва унинг самардорлиги глюкоза метаболизмига таъсири орқали баҳоланади. Уларга: инсулин толерантлик тести (ИТТ), эугликемик гиперинсулинемик клэмп тест (ЭГК), инсулин супрессив тест (ИСТ).

ПГТТ – тўқималарнинг инсулинга сезувчанлиги бузилишини баҳолашнинг энг оддий усулларидан бири ҳисобланади. Қондаги инсулин ҳамда глюкоза миқдори сахарда ва 200 мл сувда эритилган 75 грамм куруқ глюкоза истеъмол қилгандан 30, 60, 90, 120 дақиқадан сўнг текшириб кўрилади. Инсулиннинг плазмадаги миқдорини аниқлаш инсулинга сезувчанликка баҳо беришда кенг қўлланиладиган билвосита усуллардан бири ҳисобланади. Инсулин миқдори сахарда оч қоринга ва глюкоза билан юкламадан кейин аниқланади. Инсулинга чидамлилиқ плазмадаги инсулин миқдорини ортиши билан характерланади. Бир қанча тадқиқотларда инсулин таъсирини баҳолаш учун гликемик индексдан фойдаланилади. Гликемик индекс – сахарги оч қориндаги глюкоза миқдорини инсулин миқдорига нисбати билан аниқланади.

Вена ичига юборилган глюкозага инсулин модификацияланган толерантлик тести (ВИЮГИМТТ)

ВИЮГИМТТ тестининг перораль глюкозага толерантлик тести-га нисбатан афзаллиги шундан иборатки, бунда глюкоза абсорбцияси тез амалга ошади ва ичак деворининг фаолиятига боғлиқ бўлмайди. Бундан ташқари, ВИЮГИМТТ – динамик синама бўлиб, инсулиннинг нормал физиологик таъсир моделини кўрсатиб беради. Эугликемик гиперинсулинемик «клемп» тестидан фарқли ўлароқ, ВИЮГИМТТда инсулин секрециясининг иккала фазасига ҳам баҳо бериш мумкин. ВИЮГИМТТнинг камчилиги уни амалга ошириш билан боғлиқ бўлиб, бунда 2 та вена ичидан кириш (доступ) талаб қилинади, қон 3 соат давомида ҳар 15 дақиқада олиб турилади.

Синамани ўтказиш методикаси:

Синама 8.30 дан 9.00 гача бўлган эрталабки вақтда, ётган ҳолатда, 30 дақиқа дам олгандан кейин ўтказилади. Синама ўтказилаётган вақтда бемор бўшашган ҳолатда бўлиши лозим ва чекиш, овқат ва сув истеъмол қилиш ҳамда жисмоний юклама бериш тақиқланади. Синама охириги овқат истеъмол қилингандан кейин 12 соатдан кам бўлмаган вақтда ўтказилади.

Стерил шароитда 2 та кубитал вена ичига катетр ўрнатилади. Уларни биридан инсулинни эндоген секрециясини рағбатлантириш мақсадида 40% ли глюкоза эритмаси 2 дақиқа ичида тана вазнига 0.3 гр/кг ҳисобида тезда юборилади. Кейин 3 соат ичида қондаги глюкоза, инсулин ва С-пептидни аниқлаш мақсадида 15 марта қон олиб текширилади. Глюкоза юборилгандан кейинги 20-дақиқада тана вазнига 0.03 бирлик/кг ҳисобда қисқа таъсирли инсулин юборилади.

Қон олиш схемаси қуйидагича бўлиши лозим: –10, –5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 ва 180 дақиқада (глюкоза юборилган вақтни 0 нукта деб қараш керак). Қон намунаси 30 дақиқа давомида 3000 айланиш тезликда центрафугадан ўтказилади.

Олинган натижаларни таҳлил қилиш учун Bergman ва ҳаммуаллифлари томонидан таклиф қилинган моделдан фойдаланилади. Индекснинг қуйидаги кўрсаткичи инсулинга нормал сезувчанлик сифатида қабул қилинган: $S_1 = 4,0 \times 10^{-4} - 8,0 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$.

Тўқималарни инсулинга сезувчанлигини аниқлашда эугликемик гиперинсулинемик клемп синамаси «олтин стандарт» ҳисобланади. Унинг асосида организмдаги глюкоза ва инсулинни миқдорини физиологик нисбатини бузилиши ётади. Синама ўтказиш методикаси 1 кг тана вазнига 1 МЕ/мин тезликда инсулинни вена ичига доимий инфузия қилиб турилади ва глюкоза қайта юборилади. Ҳар 5 дақиқада эугликемияни ушлаб туриш учун, инфузия тезлигини аниқлаш мақсадида қондаги глюкоза миқдори аниқлаб турилади. Маълум бир вақтдан кейин (120 дақиқадан кам бўлмаган) глюкоза инфузиясини уни периферик утилизацияси билан тенглик мувозанати шаклланади. Ҳозирда бу жараёни инфузия учун ихтисослаштирилган тизим (Биостатор) бўлган «PACBERG» компьютер дастури ёрдамида амалга оширилади.

Эугликемик синама техникаси бошқа синамаларга қараганда бир қанча устунликларга эга: гликемия даражаси стабил бўлган шароитда инсулинни сезувчанлик индексини S_1 аниқ сонли баҳолаш мумкин. Синаманинг камчилиги – унинг мураккаблиги, қимматлилиги, ўтказиш учун махсус техника ва ўқитилган ходимнинг кераклиги. Шунинг учун ҳам ушбу синама асосан илмий тадқиқотларда фойдаланилади.

Липид алмашинуви бузилишини ташхислаш

Метаболик синдромли беморларда изоляцияланган триглицеридлар миқдорини ошиши ва ЗЮЛП-Х миқдорини камайишидан то бирламчи ва иккиламчи гиперхолестеринемия IIa типигача бўлган турли хил метаболик бузилишлар кузатилиши мумкин.

Липид спектрини ўрганишни ҳам ўз ичига олган хавф омилларни текшириш эркакларда >40 ёшдан ва аёлларда >50 ёшдан ёки бошқа хавф омиллари бўлганда менопауза кузатилгандан сўнг ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Липид спектрини баҳолаш Фридвальд формуласига ($ТГ > 4,5$ ммоль/л бўлган ҳолатдан ташқари) асосланган ёки тўғри усул ёр-

дамида УХ, ТГ, ХС, ЗЮЛП-Х ва ЗПЛП-Х миқдорини аниқлашдан иборат. Бундан ташқари, липид алмашинувини яхши маркерларидан бўлган апо-В ёки апо-В/апо-А1 ларни юқоридаги кўрсаткичларга альтернатив сифатида фойдаланиш мумкин. Триглицеридларни 1–2 соат оч қолгандан кейин қон олиб аниқланади. УХ, апо-В, апо-А1 ва ЗЮЛП-Хларни овқат истеъмол қилгандан кейин ҳам аниқласа бўлади.

МС ва АГ ли, ЮҚТК хавфи юқори бўлган (SCORE хавфи >5 < 10%) беморларда мақсадли даражага эришиш учун УХ < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) ва ЗПЛП-Х < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) статинлар буюриш имкониятини кўриб чиқиш керак бўлади.

17-жадвал

Артериал гипертензия ва дислипидемияли беморларда липидларнинг мақсадли даражаси

Хавф категорияси	ЗПЛП-Х мақсадли даражаси, ммоль/л Бирламчи мақсад	Бошқа липид кўрсаткичлари (оптимал миқдори)
АГ+ЮҚТК жуда юқори хавфи SCORE хавфи ≥ 10%	≤ 1,8 ммоль/л	УХ ≤ 4,0 ммоль/л Триглицеридлар ≤ 1,7 ммоль/л ЗЮЛП-Х > 1,0 ммоль/л (эр); > 1,2 ммоль/л (аёл/)
АГ+ЮҚТК юқори хавфи SCORE хавфи > 5 < 10%	2,5 ммоль/л	УХ ≤ 4,5 ммоль/л Триглицеридлар ≤ 1,7 ммоль/л ЗЮЛП-Х > 1,0 ммоль/л (эр.)

6-БОБ. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯЛИ БЕМОЛЛАРИ ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ

Метаболик синдром ва артериал гипертензияли беморларда келажакда ЮҚТК ва буйрак касалликлари билан касалланиш хавфи юқори бўлади. Ҳалигача етарли миқдорда рандомизацияланган текширувлар ўтказилган бўлмаса-да, кўпчилик муаллифлар ангиотензин айланттирувчи фермент ингибиторларини энг мувофиқ, кальций канали блокаторларини ўртача ва бета адреноблокатор ҳамда тиазид диуретикларни камроқ мувофиқ келадиган дори гуруҳлари санашади. Ушбу қарашлар, тиазид диуретиклар ва бета адреноблокаторларнинг метаболик ножўя таъсирлари билан боғлиқ бўлиб, улар қондаги липид ва глюкоза миқдорини нисбатан оширади. Шу билан бирга бета адреноблокаторлар тана вазн ортишига сабаб бўлади ва тиазид диуретиклар ҳам, бета адреноблокаторлар ҳам қандли диабет билан касалланиш хавфини оширади. Wright ва ҳаммуаллифлари яқинда «ALLHAT» тадқиқотидаги субгуруҳ анализ натижаларини чоп этишди ва унга биноан бета адреноблокаторлар ва тиазид диуретиклар метаболик синдромли беморлар учун 2-қатор дори воситалари ҳисобланади.

«ALLHAT» тадқиқоти артериал гипертензия устида турли хил антигипертензив воситалар таъсирида ЮҚТК оқибатларини таққослаб ўтказилган энг йирик тадқиқот ҳисобланади (>40000 беморда). Унда 4 хил режимдаги дори воситалар таққосланган: алфа адренорецептор антагонисти (доксазозин), тиазид диуретик (хлорталидон), кальций канали блокатори (амлодипин) ва ангиотензин айланттирувчи фермент ингибитори (лизиноприл). Агар зарурият бўлса бета адреноблокатор ёки симпатолитик воситалар 2-қатор дори воситалари сифатида, гидралазин эса 3-гуруҳ дори воситаси сифатида қўшимча берилган. Тадқиқотда доксазозин вақтдан олдин тўхтатилган, чунки уни оқибатида сурункали юрак етишмовчилиги кўп кузатилган. Хлорталидон, лизиноприл ва амлодипин гуруҳларида бирламчи охириги нукта (комполит ЮҚТКдан ўлим ёки нофатал миокард инфаркти) деярли фарқланмаган. Бирок, иккиламчи охириги нукта («ALLHAT» тадқиқотида сурункали юрак етишмовчилиги) хлорталидон билан ККБ ёки БАБга нисбатан яхшироқ олди олинган. Бирламчи охириги

нукта орасидаги фарклар йўқлиги инobatга оладиган бўлинса иккиламчи охирги нуктадаги натижалар сўроқ остига қолади.

«ALLHAT» тадқиқоти натижаларига биноан тиазид диуретиклар БАБ, ККБ, ААБларга нисбатан метаболик профилга салбий таъсир қилади.

Ҳаёт тарзини ўзгартириш

Ҳаёт тарзини ўзгартириш кардиометаболик хавфни камайтиришдаги мақсадга эришишда 1-қадам саналади. Буни асосида етарли жисмоний тарбия билан шуғулланиш, энергия сарфлашни кўпайтириш, истеъмол қилинадиган овқат таркибидаги калорияни камайтириш ҳисобига тана вазнини меъёрлаштириш ётади. Узок вақтли самарадорликка эришишдаги энг минимал талаб ҳар куни 30–45 дақиқадан аэробик машқлар билан шуғулланиш, истеъмол қилинадиган таом таркибидаги калорияни 500–1000 каллорияга камайтириш ва 12 ой давомида тана вазнини 7–10% миқдорда камайтиришдан иборат. Ҳаёт тарзини ўзгартириш кон босими ва липид профилга ижобий таъсир қилади ва қандли диабет ривожланиш хавфини камайтиради.

Бошқа ҳаёт тарзи ўзгаришлари ҳам ЮҚТ хавф омилларига фойдали таъсир қилади ва маълум бир тоифа беморларда ушбу тадбирларни кенгрок тадбиқ қилиш талаб этилади. Ош тузи истеъмолини камайтириш ва алкогольни ўртача истеъмол қилишни тана вазнини камайтириш ҳамда жисмоний фаолликни ошириш тадбирлари билан бирга қўллаш уларнинг самарадорлигини янада оширади. Шу билан бир қаторда, мева, сабзавот ва кам ёғли сут маҳсулотларига бой парҳез одатдаги парҳезга нисбатан кон босимини янада кўпроқ пасайтиради. Бундан ташқари, мева, сабзавот, балиқ ва олива мойларига бой бўлган Ўрта Ер денгизи парҳези метаболик синдромли беморларда атероген дислипидемияни сезиларли даражада яхшиланишига олиб келади.

Тадқиқотларнинг кўрсатишича, ҳаёт тарзини тўғрилаш метаболик синдромли беморларда кон босимини камайтиришда монотерапияга эквивалент бўлади. Шу билан бирга, ҳаёт тарзини мақсадга мувофиқ ўзгартириш, ЮҚТК хавфини ва бошқа клиник ҳолатларни назорат қилиш имконини беради. Тавсия қилинадиган ҳаёт тарзи ўзгаришларига қуйидагилар қиради: 1) тана вазнини камайтириш; 2) ош тузи истеъмолини камайтириш; 3) алкоголь истеъмолини нормаллаштириш; 4) мева ва сабзавотлар истеъмолини ошириш ҳамда ёғи кам маҳсулотларни кўпроқ истеъмол қилиш; 5) мунтазам жисмоний тарбия билан шуғулланиш. Шу билан бирга, папирос чекишдан воз кечиш лозим бўлади. Тадқиқотларга қараганда папирос

организмга кучли прессор таъсир кўрсатиб, кундузги кон босимини ошишига сабаб бўлади. Парҳез билан бир қаторда бошқа ҳаёт тарзи ўзгаришларига ҳам алоҳида аҳамият бериш лозим. «DASH» тадқиқотига қараганда, парҳез ва ўртача жисмоний фаоллик билан шуғулланадиган беморларда АҚБ ва ЧҚВ фақат парҳез қиладиган беморларга қараганда сезиларли даражада кўпроқ камаяди.

Метаболик синдромли беморларни даволашда ҳаёт тарзини ўзгартириш кўп тармоқли ёндашувларни ўз ичига олади ва бу ҳақида тўлиқроқ маълумот қуйидаги жадвалда келтирилган (18-жадвал).

18-жадвал

A	Assessment – бемор ахволини баҳолаш Аспирин	МС ташхисини қўйиш, 9-ХКТ бўйича коди 277,7 Фрамингем бўйича хавфини баҳолаш Фрамингем бўйича 10 йиллик хавфи >6% бўлган барча беморлар
B	Blood pressure control – кон босимини назорати	Агар бемор ўртача ($\geq 6\%$ 10 йиллик хавфи) хавф гуруҳида бўлса, мақсадли кон босими <130/80 мм.с.м.уст. Биринчи қатор дори воситалари: ААФИ ва АРБ β -адреноблокаторлар, тиазид диуретиклар ҚД хавфини ошириши мумкин
C	Cholesterol management – холестеринни нормаллаштириш Биринчи мақсад: ЗЛП-Х Иккинчи мақсад: ЗЮЛП-Х бўлмаганлар Учинчи мақсад: ЗЮЛП-Х	Статинлар: юқори хавф гуруҳида (>20% 10 йиллик хавф) ЗЛП-Х миқдорини <100 мг/дл, ўртача хавф гуруҳида ($\geq 6\%$ 10 йиллик хавфи) <130 мг/дл га етказиш Статинни интенсификацияси Фенофибратлар: юқори хавф гуруҳида мақсадли ЗЮЛП-Х бўлмаганлар миқдори <130 мг/дл, ўртача хавф гуруҳида <160 мг/дл Омега-3 ёғ кислоталарни ҳам киритиш мумкин Узок таъсир этувчи ниацин: Глюкозага толерантликни бузилиши орттириши сабабли ниацинни кенг қўллаш ҳақида етарлича маълумотлар бўлмаса-да
D	Diabetes prevention – ҚДни олдин олиш Парҳез	Барча беморлар учун ҳаёт тарзини интенсив ўзгартириш; фармакологик дори воситалар билан даволаш иккинчи даражали Метформин Пиоглитазонни ҳам киритиш мумкин Озини Ўрта Ер денгизи парҳези: омега-3 ёғ кислоталар, мевалар, сабзавотлар, клечатка, ёнғоқни кўпайтириш Кам гликемик юкланишли парҳез
E	Exercise – Жисмоний тарбия	Кунлик актив фаолият Педометр қўллаш: >10000 қадам/қунига

Метаболик синдромли беморларни даволашда кўп тармоқли ёндашув.

Тана вазнини нормаллаштириш

Метаболик синдромли беморларда тана вазнини камайиши хужайраларни инсулинга чидамлилигини яхшилаши билан бир қаторда, АҚБ даражаси ҳам камайишига олиб келади. Мета-анализ натижаларига қараганда тана вазнини 5,1 килограммга камайиши СКБни 4,4 ва ДҚБни 3,6 мм.с.м.уст.га камайишига сабаб бўлади. Шу билан бир қаторда, тана вазнини 5–10% га камайиши триглицеридлар ва ЗПЛП-Х миқдорининг сезиларли даражада камайишига олиб келади. R.Wing ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича тана вазнини ўртача камайиши қондаги наҳорги глюкоза, инсулин ва гликирланган гемоглобинни ҳам камайишига сабаб бўлади. «Prospective Studies Collaboration» тадқиқотига қараганда ТВИ 22,5–25 кг/м² бўлганда ўлим кўрсаткичи энг кам кузатилади. Тана вазнини камайиши антигипертензив воситалар самарадорлигини ва ЮҚТ хавф профилини яхшилайдди. G.Ball ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотларига қараганда (2003 й.) тана вазнини ўрта ҳисобда 5% га камайиши систолик қон босимининг 7 мм.с.м.уст.га камайишига ва ангиотензиногенни – 27% га, ренинни – 43% га, ангиотензин айлантурувчи ферментни – 12% га, алдостеронни – 31% га, адипоцитларда ангиотензиноген экспрессияси – 20 га камайишига сабаб бўлади. Тана вазнини камайиши чоратадбирлари мақсадли парҳез ва етарли даражада мунтазам жисмоний тарбия билан шуғулланиш билан уйғунлашган ҳолда олиб борилиши лозим бўлади. Тана вазнини камайишни дори воситалари (орлистат) ва бариатрик жарроҳлик орқали ҳам амалга ошириш мумкин.

Парҳез

Метаболик синдром ва семизлик ташхиси қўйилган ҳар қандай инсонларда парҳезни тана вазнини камайиши ҳамда инсулинга чидамликни яхшилаш мақсадида углеводи кам бўлган маҳсулотлардан бошлаш лозим. Шуни ҳам ҳисобга олиш керакки, анамнезида подагра ёки буйрак тош касаллиги бўлган ҳолатларда кўп оксилли парҳездан фойдаланмаслик лозим бўлади. Парҳезда ёғ миқдори кам бўлган маҳсулотлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ бўлади. Алжада ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотларига қараганда, кундалик озуқа рационда кўп миқдорда ёғли маҳсулотлар истеъмол қилиш, стресс оксидланиш ва прояллийланиш транскрипцион омили яъни каппа бета нуклеар омилни (NFbK) фаоллашиши билан узвий боғлиқ. Бунга қарама-қарши ўлароқ, мева-сабзавотларга ва толаларга бой озуқа маҳсулотларини истеъмол қилиш яллийланиш жараёнларини

индуцирламайди ҳамда олдинги парҳез рацион билан деярли тенг қувватга эга. Vandrem S. ва ҳамкасблари (2016 й.) резавор мевалар шарбатини МСли беморлардаги аҳамиятини ўрганиш учун 45 та йирик тадқиқотларни таҳлил қилишди. Тадқиқот натижаларига кўра, резавор мевали табиий шарбатлар МСли беморларнинг алоҳида компонентларига ижобий таъсир кўрсатади ва дориларга бўлган талабни сезиларли даражада камайтиради. Шу сабабли ҳам тадқиқотчилар МС ли беморларга резавор мева шарбатидан ҳар куни истеъмол қилишни тавсия қилишади. Ҳозирда МС ва АГли беморларга мева ва сабзавотлар, толали маҳсулотлар, резаворлар, ёғ миқдори кам бўлган маҳсулотлар, ўсимликлардан олинган оксилли маҳсулотлар, дуккакли маҳсулотлар ҳамда тўйинган ёғ ва холестерини кам маҳсулотлар, денгиз маҳсулотлари тавсия қилинади. Охириги йиллик тадқиқотларни кўрсатишича метаболик синдромли ва АГли беморларда ўрта ер денгизи парҳези жудаям самарали ҳисобланади. АГ ва МСли беморлар ҳафтасига камида 2 марта балиқ маҳсулотлари ва кунига 400–500 грамм мева ёки сабзавотлар истеъмол қилиши тавсия қилинади. Соя сути ёғсизлантирилган сигир сутига қараганда АҚБ камайишида самаралироқ эканлиги исботланган.

Ош тузи истеъмолини камайиши

Ош тузини меъеридан ортиқ истеъмол қилиш қон босимини ошишига ва резистент артериал гипертензия ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Метаболик синдромли беморларда артериал қон босими юқори бўлишига мойиллик туғдирадиган омилларни кўплигини инобатга оладиган бўлсак, ош тузи истеъмолини камайиши ушбу гуруҳ беморларида даволаш тамойилларидан бири саналади. Ош тузи истеъмоли ва қон босими ортиши орасидаги боғлиқлик асосида хужайра ташқарисидаги суюқлик миқдорини ортиши ва симпатик нерв тизими фаоллашиши ҳисобига периферик томирлар резистентлиги ётади. Кўпчилик давлатларда ўртача кунлик ош тузи истеъмоли 9–12 граммни ташкил этади. Агар ош тузи истеъмолини 5 грамм/кунига қисқартирилса метаболик синдромли беморларда САҚБ ни 4–5 мм.с.м.уст.гача камайишига эришиш мумкин. Метаболик синдромли беморларга ўртача 4–5 грамм/кунига ош тузи истеъмол қилиш тавсия қилинади. Ош тузи истеъмолини мақсадга мувофиқ даражагача камайиши, антигипертензив дорилар сони ва дозасини камайиши имконини беради. Анъанавий истеъмол қилинадиган ош тузи (NaCl) ни NaCl + хитозан 3% билан алмаштириш қон босимини сезиларли даражада камайишига (p<0,0001) олиб келди (Francois Allaert et al., 2016).

Алкоголь истеъмолини нормаллаштириш

Мунтазам кўп миқдорда алкоголь истеъмол қилиш метаболик синдромли беморларда қон босимини ошишига сабаб бўлади. Гарчи, алкоголь маҳсулотларини меъёрида истеъмол қилиш қон босимини ортишига сабаб бўлмаса-да, мунтазам кўп миқдорда истеъмол қилиш қон босимини бирдан кўтарилиб кетишига ва инсулт ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. «Prevention And Treatment of Hypertension Study» («PATHS») тадқиқотида алкоголь истеъмоли ва қон босими орасидаги боғланишлар ўрганилди. Тадқиқот натижаларига биноан бироз миқдорда алкоголь истеъмол қиладиган инсонларда қон босими назорат гуруҳидаги беморларга қараганда 6 ойдан кейин 1,2/0,7 мм.см.уст.га кам бўлиши аниқланди. Ҳалигача алкоголь истеъмолини юрак қон-томир ҳодисаларига таъсири ҳақида тадқиқотлар олиб борилмаган. Метаболик синдромли ва артериал гипертензияли бемор эркаклар этанол истеъмолини кунига 20–30 граммга, аёл беморлар эса 10–20 граммга камайтириши лозим. Умумий ҳафталик алкоголь истеъмоли эркаклар учун 140 граммдан, аёллар учун эса 80 граммдан ошмаслиги лозим.

Жисмоний тарбия билан шуғулланиш

Эпидемиологик тадқиқотларнинг кўрсатишича, мунтазам аэробик машғулотлар билан шуғулланиш МС ва АГ ли беморларни даволаш ва профилактикаси учун самарали ҳамда ЮҚТК хавфи ва ўлим кўрсаткичини камайишида маълум бир миқдора аҳамиятга эга. Рандомизацияланган тадқиқотлардан ташкил топган мета-анализ таҳлилларига қараганда, аэробик машғулотлар тинч ҳолатдаги СҚБ ва ДҚБ ни 3,0/2,4 мм.см.уст.га камайтиради. Когорт тадқиқот натижаларига қараганда кам фаолликдаги жисмоний тарбия машқлари ўлим кўрсаткичини 20% га камайтиради. МС ва АГ ли беморлар ҳафтасига 5–7 кун давомида, 30 дақиқалик, ўртача интенсивликдаги динамик аэробик машғулотлар (сайр қилиш, югуриш, сузиш, велосипедда юриш) билан шуғулланиши тавсия қилинади.

Чекишдан воз кечиш

Чекиш атеросклеротик юрак қон-томир касалликлари учун асосий хавф омилларидан саналади. Чекиш пассив чекувчиларда ҳам ҳар хил касалликларга олиб келиши мумкин. Чекиш АҚБ ва ЮҚС

ни тезда ортишига сабаб бўлади ва 15 дақиқа давомида марказий нерв тизимидаги симпатик нерв толаларни кўзғатади. Плазма катехоламинлари ва қон босимидаги ўзгаришлар билан бир қаторда, барорецепторларда ҳам ўзгаришларга сабаб бўлади. СҚБНҚ устида ўтказилган тадқиқотларга қараганда нормотензив ва даволанмайдиган қон босими ошиб турадиган чекувчиларда кундузги қон босими чекмайдиганларга қараганда юқори бўлади. Папирос чекиш қон босимига таъсир қилишдан ташқари, ЮҚТК учун кучли хавф омили саналади. Шу сабабли ҳам чекишдан воз кечиш ЮҚТК, МИ, инсулт ва периферик артерия касалликларини профилактикаси ва давоси учун катта аҳамиятга эга.

Дорилар билан даволаш

Европа гипертензия ассоциацияси ва Европа кардиологлар уюшмаси метаболик синдромли артериал гипертензияли беморларда юқори ЮҚТК хавфи эканлигини таъкидлаш билан бир қаторда ҳаёт тарзи ўзгартиришлари етарли бўлмаганда антигипертензив давони эртароқ бошлашни тавсия қилишади. Метаболик синдромли беморларда антигипертензив даволаш мақсадида турли хил гуруҳларни ўзаро таққослаб ўтказилган тадқиқотлар ҳалигача етарли эмас. Бир қанча халқаро ташкилотларнинг клиник тавсияларида диуретиклар биринчи қатор дори воситалари ҳисобланса-да, улар плацебо билан таққосланганда метаболик синдромли беморларда 2 тип қандли диабет ривожланишини ортириши исботланган (23%). Аксинча кальций канали блокаторлари ва ренин-ангиотензин-тизими блокаторлари (ангиотензин айлантирувчи фермент ингибиторлари ва ангиотензин рецептор блокаторлари) ушбу хавфни камайтиради (33% ААФи, 43% АРБ). Бу фарқлар метаболик синдромли алоҳида беморлар гуруҳида янада кўпроқ намоён бўлади. Шунинг учун ҳам метаболик синдромли ва юқори кардиометаболик хавф гуруҳли беморларда антигипертензив давони ренин-ангиотензин тизимини ААФи ёки АРБ ёрдамида блоклаш орқали бошлаш мақсадга мувофиқ. Қуйидаги жадвалда Европа кардиологлар уюшмасининг метаболик синдромли беморларни даволашдаги сўнги клиник тавсиялари келтириб ўтилган (19-жадвал).

Тавсия	Синф	Даража
Метаболик синдромли барча беморларга тана вазнини камайтириш ва мунтазам жисмоний тарбия билан шуғулланиш тавсия қилинади.	I	B
Метаболик синдром пре-диабетик ҳолат саналганлиги учун, ушбу гуруҳ беморларни даволашда ишлатиладиган дори воситалари биринчи навбатда инсулинга чидамлиликини яхшилаши лозим, ёки ИЧни ёмонлаштирмаслиги лозим. Шу муносабат билан РААТни блокловчи воситалар ва кальций канали блокаторлари энг маъқул дори воситалари ҳисобланади. Бета адреноблокаторлар (вазодилатацияловчиларидан ташқари) ва диуретиклар кўшимча гуруҳ дорилари сифатида қаралиши лозим.	IIa	C
Метаболик синдром ва АГли беморларда АҚБ $\geq 140/90$ мм.с.м.уст. бўлганда, етарли ҳаёт тарзи ўзгаришларидан кейин тавсия қилиш лозим.	I	B
МС ва юқори нормал қон босимли беморларда антигипертензив воситалар тавсия қилинмайди.	III	A

Европа кардиологлар уюшмасининг клиник тавсияси, 2013 й.

Метаболик синдром ва артериал гипертонияли беморлар кўпинча антигипертензив давога чидамли бўлади, шунинг учун ушбу тоифа беморларда мақсадли қон босимига эришишда дори воситаларнинг комбинациясидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ бўлади. Бир қанча тадқиқотларнинг кўрсатишича ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ёки ангиотензин рецептори блокаторларини кальций канали блокаторлари билан комбинацияда қўллаш мақсадга мувофиқ. «ASCOT» («The Anglo Scandinavian Cardiac Outcome Trial») тадқиқотида ККБ – амлодипин ва ААФИ – периндоприл комбинацияси БАБ – атенлол ва тиазид диуретик комбинацияси билан таққослаб ўрганилди. 5000 диабетли беморни ўз ичига олган «ASCOT» тадқиқоти амлодипин ва периндоприл комбинациясининг ҚДли беморларда самараси юқорилигини кўрсатди. Бошқа бир «ACCOMPLISH» тадқиқотида беназиприл + амлодипин комбинацияси, беназеприл + гидрохлортиазид комбинацияси билан солиштирилди. Ушбу тадқиқотда ҚДли беморлар 60% ни ташкил қилди. Тадқиқотнинг асосий натижаларига биноан беназиприл + амлодипин комбинацияси бирламчи охириги нуктани 20% га камайтирди. Иккинчи гуруҳдаги ҚДли ва ҚДсиз беморларда натижаларда гетерогенлик кузатилмади.

«ONTARGET» тадқиқотида метаболик синдромли беморларда телмисартан ва рамиприл ўзаро солиштирилди ва ушбу икки гуруҳ орасида ЮҚТК ходисалари орасида деярли фарқ кузатилмади.

Бир қанча АРБ РРАР-гамма нуклеар рецепторларига модулятор сифатида таъсир қилади ва натижада ушбу гуруҳ дори воситалари кўшимча метаболик устунликларга эга бўлади деб фараз қилинади. Телмисартанни бошқа АРБ яъни лозартан, ирбесартан ва эпросартан билан таққослаб ўтказилган тадқиқотларга биноан, телмисартан РРАР-гамма нуклеар рецепторларини кучлироқ стимуллади ва натижада наҳорги глюкоза, инсулин ва липидлар миқдорини кўпроқ ижобий томонга ўзгартиради. Бироқ, «ONTARGET» тадқиқотида биноан телмисартан ва рамиприлда янги ҚД ривожланиш даражаси деярли бир хил бўлади. Гипертония касаллигисиз метаболик синдромли беморларда қон босими одатда юқори нормал кўрсаткичда бўлади (СҚБ 130–139 мм.с.м.уст. ва ёки ДҚБ 85–89 мм.с.м.уст.). Жисмоний машқлар билан шуғулланиш ва истеъмоли таомидаги калорияни қисқартириш билан бир қаторда ош тузи истеъмолини камайтиришга қаратилган махсус парҳез бундай беморларга самарали таъсир кўрсатади. Нормоальбуминурия билан кузатилаётган қандли диабетли беморларда ушбу тадбирларга кўшимча ренин-ангиотензин блокаторларини қўллаш, уларда микроальбуминурия ривожланишини олдини олади.

РААТ блокловчи воситалар билан даволаш асимметрик аргинин миқдорини сезиларли даражага камайишига олиб келади (асимметрик диметил аргинин NO синтезлайдиган NO синтетазани блоклайди (Zbigniew Heleniak et al., 2016)).

Қон босими юқори бўлган беморларда антигипертензив давога кўшимча равишда метформинни 500 мг дан – 2 маҳал кўшиш эндотелий дисфункциясини яхшилаши «Flow Mediated Dilatation» (FMD) текширувини қўллаган ҳолда аниқланди (Valentina Astari et al., 2016).

Ренин-ангиотензи-алдостерон тизимига таъсир этувчи воситалар

Ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ва ангиотензин рецептори блокаторлари (АРБ) глюкозага толерантликни ёмонлаштирмайди ва гликемияни яхшилаши мумкин. Юқорида келтирилган гуруҳ дори воситаларини ушбу самарали таъсири биринчи марта «НОРЕ» тадқиқотида кўрсатиб ўтилган. Бу тадқиқотда ҚД бўлмаган, МС компонентларига эга ЮҚТК билан оғриган 5720 та беморлар ААФИ бўлган рамиприл берилиб 4,5 йил давомида кузатилди ва плацебо билан солиштирилди. Бунда рамиприл қабул қилган беморларда янги ҚД плацебога қараганда 34% кам кузатилди (3,6% vs. 5,4%; $P < 0,001$).

«CHARM» тадқиқотида эса АРБ билан плацебо таққослаб ўрғанилганда «НОРЕ» тадқиқотига яқин ҚДни кам учраши кузатилди.

ААФИ ёки АРБ гуруҳидаги дори воситалари МСли беморлар учун қон босимини пасайтиришда биринчи қатор препаратлар ҳисобланади. АРБ гуруҳидаги дори воситаларини ААФИ ни кўтара олмайдиган ёки чап қоринча дисфункцияси ривожланган беморларга ААФИга алтернатив сифатида қўлланилади. Ушбу гуруҳ дори воситалари ҚДли беморларда протеинурияни камайтириш ҳамда нефропротектор хусусияти орқали ўзига хос устунликка эга.

Кальций канали блокаторлари

Метаболик синдромли беморларда артериал қон босимини туширишда кальций канали блокаторлари ААФИ ёки АРБ каби биринчи қатор дори воситалари ҳисобланади. Европа кардиологлар уюшмасининг клиник тавсиясида ушбу гуруҳ дори воситалари IIa синфга киритилган.

Тиазид диуретиклар

Юқори дозада тиазид диуретиклар ҚД ривожланиш хавфини ошириши мумкин. «ALLHAT» тадқиқотида хлорталидон бошқа антигипертензив воситалар каби ўлим кўрсаткичини бир хилда қайтарган, аммо сезиларли даражада глюкозага толерантликни бузилишига сабаб бўлган. Тиазид диуретиклар ва β-адренблокаторлар қабул қилаётган беморларда ҚД ривожланиш хавфи янада юқори бўлади. Шу сабабли ҳам, ҳозирги клиник тавсиялар ушбу гуруҳ дори воситаларини глюкозага толерантлиги бузилган беморларга қўлламастиклини тавсия қилади.

Бета адренблокаторлар

Бир қанча клиник тадқиқотларнинг кўрсатишича, β-адренблокаторлар глюкозага толерантликни ёмонлаштириши ва самарасини камайиши сабабли метаболик синдромли беморларда дастлабки қатор дорилари сифатида қўлламастик лозим. Янги Британия Соғлиқ ва Саломатлик Миллий Институтининг клиник тавсиясида β-адренблокаторларнинг анъанавий типлари 2 тип ҚД нинг кутилмаган хавфини кўзгатувчилари сифатида таърифланди ва ушбу дори воситалари биринчи қатор дори воситалари сафидан чиқариб ташланди. Шу билан бир қаторда янги Америка Юрак Ассоциацияси клиник тавсиясида ушбу гуруҳ дори воситалари бирламчи профилактикада қўлланиладиган биринчи қатор дори воситалари сафидан чиқариб ташланди.

7-БОБ. АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ ПРОГНОСТИК ҚИЙМАТИ

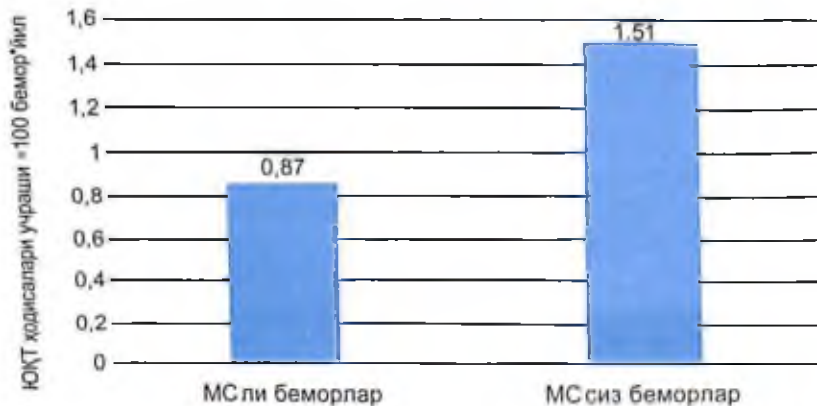
Бир қанча тадқиқотларнинг кўрсатишича МС уйқу, қоронар ва периферик атеросклероз жараёнларини авж олиб бориши билан узвий алоқадор (McNeil AM et al., 2004; Gorter PM et al., 2004;). Sante D. ва ҳамкасбларининг (2008 й.) кўрсатишича МС артериал гипертензияли паст ва ўртача хавф омилли беморларда ЮҚТК ривожланишида мустақил даракчи ҳисобланади. Тадқиқотчилар 802 та енгил ва ўрта оғирликдаги, паст ва ўртача хавф гуруҳли АГли беморларни 6,9±3,1 йил давомида кузатишди. Кузатув натижаларига қараганда МС ва АГли беморларда МСсиз беморларга нисбатан ҳар 100 беморда ЮҚТК ходисалари ривожланиш хавфи юқори бўлиши аниқланди (3-диаграмма). Ушбу хавф гуруҳидаги артериал гипертензияли ҳар 100 беморда метаболик синдром компонентларига боғлиқ равишда ЮҚТ ходисалари учраши ҳам пропорционал ортиб бориши ушбу тадқиқотда ўз аксини топди (4-диаграмма). Юқоридаги тадқиқотда метаболик синдромнинг алоҳида компонентлари ҳам ўзига хос прогностик қийматга эга эканлиги кўрсатиб ўтилган (20-жадвал).

Бир қанча тадқиқотларда МС эркакларда ҳам, аёлларда ҳам ЮҚТКдан ўлим ва ногиронлик кўрсаткичи юқори бўлиши билан характерланиши кўрсатиб ўтилган (Isomaa B et al., 2001; Lakka NM et al., 2001; Ridker PM et al., 2003; Malik S et al., 2004; Wilson PW et al., 2005; Kurl S et al., 2006; Mfncia G et al., 2007;). Schillaci ва ҳ. маълумотларига қараганда (2003 й.) метаболик синдром даволанмаган гипертензияли беморларда мустақил хавф даракчиси ҳисобланади. Ушбу тадқиқот натижаларини кўрсатишича, артериал гипертензия ва МСли беморлар, МСсиз беморларга нисбатан яқин келажақда ЮҚТК ривожланиш хавфи юқори бўлади (нисбий хавф: 1,43; CI 95%; 1,02 дан 2,03 гача; P=0,03). Ушбу тадқиқот артериал гипертонияли паст, ўрта ва юқори хавф гуруҳидаги беморларни ўз ичига олган.

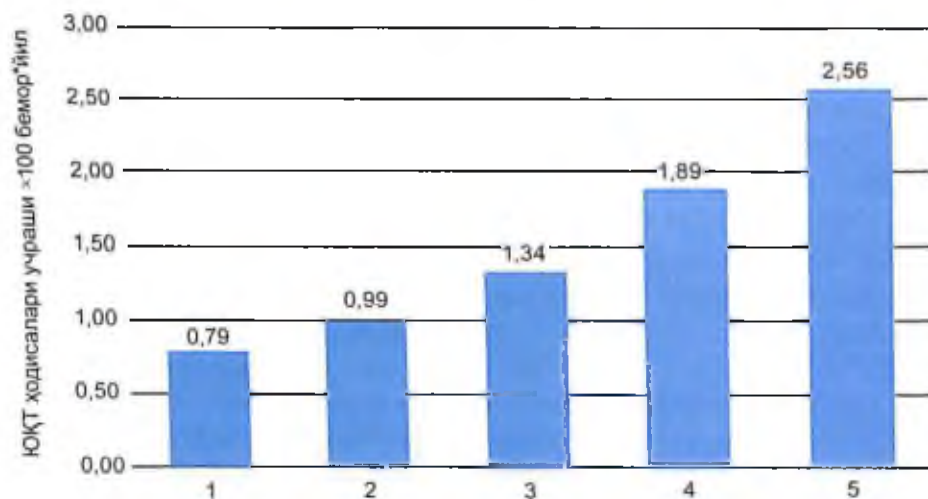
МС ва АГли беморларда хавф даражасини катталашини бир қанча механизмлар орқали тушунтирилади. Глюкоза миқдорини

ошиши оксилларни гликозириланиши, эркин радикаллар тўпланиши, ЗПЛП-Х заррачаларини гликозириланиши (уларни оксидланиш ва атероген хусусияти ошади) ва коагуляцион жараённинг алтерациясига олиб келади. Аралаш дислипидемия (гипертриглицеридемия, ЗЮЛП-Хларни камайиши, холестеринга бой заррачаларни тўпланиши) ЮКТК учун муҳим липид хавф омили ҳисобланади.

ЗЮЛП-Х микдорининг камайиши яллиғланишга қарши, антиромботик ва антипролифератив фаолликнинг камайиши билан характерланади.



3-диаграмма. МСли ва МСсиз АГли паст ва ўрта хавф гуруҳидаги беморларда ЮКТК ҳодисалари ривожланиш хавфи.



4-диаграмма. Паст ва ўртача хавф гуруҳидаги артериал гипертензияли ҳар 100 беморда метаболик синдром компонентларига боғлиқ равишда ЮКТ ҳодисалари учраши.

Шу билан бир қаторда, қўшимча ёғ тўқимаси прояллиғланиш ва протромботик хусусиятли турли хил субстанциялар ишлаб чиқаради. Ва ниҳоят, метаболик синдромнинг турли хил компонентлари симпатик фаолликни ошиши билан узвий боғлиқ бўлиб, юрак кон-томир фаолиятини функционал ва структур бузилишларига олиб келади. Юқорида келтириб ўтилган бир-бирига синэргик ҳамда юқори кон босимига салбий таъсир қиладиган омилларнинг биргалликда кластерланиши кон-томир тизимидаги бузилишларни кучайтиради ва ЮКТК ривожланиш хавфини оширади.

20-жадвал

	RR (95% CI)	P
ТВИ > 28.6 кг/м ² (эр.)	1.64	0.07
ТВИ > 26.5 кг/м ² (аёл.)		
Глюкоза	1.59	0.12
ЗЮЛП-Х < 40 мг/дл (эр.)	2.27	0.01
ЗЮЛП-Х < 50 мг/дл (аёл.)		
Триглицеридлар ≥ 150 мг/дл	2.25 (1.24–4.07)	0.007

Метаболик синдром алоҳида компонентларини прогностик аҳамияти (Sante DP et al. 2007).

Метаболик синдром ва артериал гипертензияли беморларда адипонектин даражаси камайган бўлади. Адипонектин артериал гипертензияли беморларда (OR:0,929; 95% CI:0,877 дан 0,983 гача; p=0,011) ҳамда АГ ва МСли беморларда (OR:0,888; 95% CI:0,803 дан 0,983 гача; p=0,022) артериал кон-томир каттиклигини баҳоловчи мустақил предиктор (даракчи) ҳисобланади (Hsu Bang-Gee et al., 2016).

Масаода ва ҳамкасблари 2006–2011 йиллар давомида гипертония олди ҳолати ва МСни артериал гипертония ривожланишидаги аҳамиятини ўрганишди. Тадқиқот 3119 та субъектни ўз ичига олди. 5 йил давомидаги кузатишлар шуни кўрсатдики, беморларнинг 5,1% да АГ ривожланди. МС ва гипертония олди ҳолати АГ ривожланишида ўхшаш таъсир кўрсатди (OR 3,98 ва 3,27), лекин иккала хавф омилини бирга учраши АГ ривожланишини янада кўпроқ ортттиради (OR 5,31).

Умумий уйку артериясини кўндалангига силжиши (УУАКС) кон-томир функциясини баҳолашда янги кўрсаткичлардан ҳисобланади. Бу кўрсаткичга УТТ ёрдамида баҳо берилади. УУАКС ни камайиши ҚД ва МС билан узвий боғлиқ ҳамда ЮКТКга шубҳа қилинган беморларда бир йиллик ЮКТ оқибатларини башорат қилишга имкон беради.

Julia V. va ҳамкасбларининг тадқиқотларига қараганда (2016 й.), малондиальдегид ва супероксиддисмутаза миқдорининг ошиши билан кузатиладиган тери жароҳатланишлари (акантоз, лентиго, телеангиоэктазиялар) ЮҚТК хавфини баҳолашда қўшимча индикаторлар бўлиб ҳисобланади.

Метаболик синдромнинг асосий компонентларидан бири бўлган семизлик ривожланишида эндокрин омилларнинг ҳам аҳамияти борлиги аниқланди. Елена Корнеева бошчилигида олиб борилган тадқиқотларга қараганда аёлларда гиперандрогенизм, гипоэстрогенимия, эркакларда эса тестостерон миқдорининг камайиши семизлик ривожланишида предикторлардан саналади (Elena Korneeva et al., 2016).

8-боб. МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА СУТКАЛИК АРТЕРИАЛ ҚОН БОСИМИ

Артериал гипертонияли беморларни прогностлаш ва ташхислашда қон босимини суткалик назорат қилиб (ҚБСНҚ) текшириш усули клиник қон босимига нисбатан ўзига хос устунликка эга бўлиб, кун давомидаги қон босими кўрсаткичлари ҳақида тўлиқ маълумот беради. Шу билан бирга, қон босимини суткалик назорат қилиш кундузги ва тунги қон босими ўзгаришларига (вариация) баҳо бериш ҳамда диппер ва нондиппер тоифадаги гипертоник беморларни таснифлаш имконини беради.

Тунги қон босимининг пасайиши уйқу вақтидаги систолик ва диастолик қон босимларини камайиши билан характерланади ҳамда Ohkubo ва ҳамкасблари томонидан таклиф қилинган қуйидаги формула ёрдамида аниқланади:

Кундузги ўртача босим – тунги ўртача босим/(кундузги ўртача босим × 100).

Тунги вақтда қон босимини пасайиши қуйидагича таснифланади:

- Агар тунги қон босими 0% га пасайса – пасайиш йўк (nondippers);
- Агар тунги қон босими 10% дан кам пасайса – ўртача пасайиш (nondippers);
- Агар тунги қон босими 10% ёки ундан кўп миқдорда пасайса нормал пасайиш (dippers) ҳисобланади.

ҚБСНҚ орқали 24 соат давомида, айниқса тунги вақтда олинган қон босими натижалари, ЮҚТК ҳодисаларини (МИ, БМҚТК, нишон органлар зарарланиши) башорат қилишда яхши предиктор ҳисобланади. Чунки ушбу текширишда «оқ халат синдроми», «ниқобланган гипертония»ли беморларни аниқлаш имконияти мавжуд бўлиб, уларни гипертония касаллигидан ажратиш имконини беради. Кундузги ва тунги вақтда қон босими вариациясини тор доирада ўзгариши катта прогностик аҳамиятга эга. Кўпгина тадқиқотлар кундузги ва тунги қон босими орасидаги фарқлар 10% дан кам бўлганда нишон органлар зарарланиши кўпроқ кузатилишини кўрсатади.

55 ёшдан катта беморларда яна бир муҳим прогностик маркер бу – пульс қон босимидир. Пульс қон босими ўртача систолик қон босимидан ўртача диастолик қон босимининг айирмасига тенг. Пульс қон босими 55 мм.с.м.уст.дан юқори бўлиши ЮҚТК ходисалари учун хавф омили ҳисобланади.

Бразилиянинг Рио-де-Жанейро шаҳрида ўтказилган кўндаланг тадқиқот натижаларига қараганда нишон органлар зарарланишини кўрсатишда пульс босими тунги қон босими пасайиши кўрсаткичига қараганда кучли предиктор ҳисобланади. Mosley ва ҳамкасблари (2007 й.) томонидан олиб борилган тадқиқотлар ҳам пульс босимини бош мия қон-томир ходисалари, ЮҚТК ва СЮЕ ривожланиш хавфи билан мустақил боғланишга эга эканлигини кўрсатиб берди. Шу билан бирга, Magiana S.F. ва х. тадқиқотларида (2011 й.) ёши катта, тунги, ўртача кунлик ва кундузги ПБ даражаси ЮҚТК ривожланиши учун хавф омили эканлиги кўрсатиб ўтилган.

Бир қанча тадқиқотларни кўрсатишича, тунги қон босимини кўпроқ пасайиши муҳим клиник аҳамиятга эга бўлиб, бу нишон органларни чуқурроқ зарарланиши ва ЮҚТК ходисалари кўпроқ кузатилиши билан узвий алоқадор. Hermida ва ҳамкасблари олиб борган кўндаланг тадқиқот (2009 й.) натижаларга асосланиб қуйидаги хулосага келишди: МСли беморларда нондипперлар ушбу синдромсиз беморларга қараганда кўпроқ кузатилади; тунги қон босими тушишининг кўрсаткичи бўлган уйғониш/ухлаш қон босими нисбати МС компонентлари сонига боғлиқ бўлиб, МС мезонлари кўп учраши билан тунги қон босими пасайиши янада яққолроқ кузатилади; МС компонентларидан қорин айланаси уйғониш/ухлаш қон босими нисбати кўрсаткичи билан кучли ижобий боғланишга эга. Шу билан бир қаторда, ушбу тадқиқотда беморларнинг кундузги ва тунги жисмоний фаоллиги ҳамда тана ҳолати актиграф ёрдамида аниқланди ва метаболик синдромли беморларда уйқу вақтида жисмоний фаоллиги камроқ эканлиги кузатилди. Ушбу тадқиқот натижалари кундузги ва тунги қон босими ўзгаришининг физиологик механизмларига (симпатик ва парасимпатик бошқарилиш мувозанатини бузилиши, қон-томирларни структур ўзгаришлари, кундузи натрий ажралишини камайиши) қуйидаги янги маълумотлар киритди: абдоминал семизлик ва жисмоний камфаоллик нондиппер феномени ривожланишига маълум бир аҳамиятга эга.

Бир қанча тадқиқотларни кўрсатишича, метаболик синдромли беморларда амбулатор қон босими МСсиз беморларга қараганда юқори бўлади (Schillaci G. et al., 2004; Mancina G. et al., 2007; Mule G.

et al 2007; Leoncini G. et al., 2007; Ferrara L.A. et al., 2007; Hermida R.S. et al., 2009;). Улардан ёши катта ва чекувчи беморларда клиник қон босими юқорироқ бўлиши кузатилади.

Кўпгина тадқиқотларда (Mancia G. et al., 2007; Mule G. et al 2007; Ferrara L.A. et al., 2007; Cuspidi C. Et al., 2005; Pierdominico S.D. et al., 2007;) метаболик синдромли ва метаболик синдромсиз беморларнинг тунги қон босимини пасайиши орасидаги фарқлар аниқланмаган. Бунга қарама-қарши ўлароқ, бошқа тадқиқотчилар (Hassan M.O. et al., 2007; Vyssoulis G.P. et al., 2007;) МСли беморларда тунги қон босими тушиши ва нондипперлар миқдори кўп учрашини аниқлашди.

Sante D. ва ҳамкасблари томонидан ўтказилган мета-анализ таҳлилига қараганда, метаболик синдромли беморларда суткалик қон босими ўзгаришларидан нондипперлар миқдори кўпроқ кузатилади.

9-боб. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА КОМОРБИД ҲОЛАТЛАР

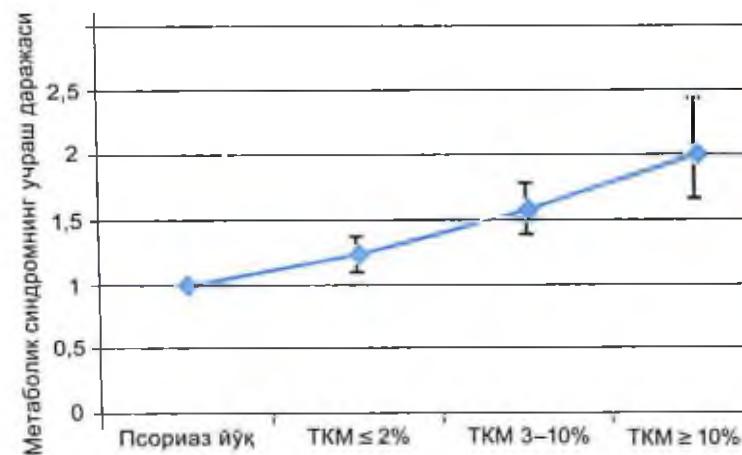
Метаболик синдром ва псориаз

Псориаз тез-тез учраб турадиган сурункали яллиғланиш касаллиги бўлиб, ҳаёт сифатини бузилиши ва ЮҚТК ортиши билан узвий боғлиқ бўлади. Псориаз теридаги ўзгаришлар билан кечадиган тизимли касаллик ҳисобланади. Оғир псориаз касаллиги ўлим кўрсаткичининг 50% ортиши билан характерланади. Охирги йиллик изланиш натижаларига қараганда псориаз касаллигидаги Th1 ва Th17 иммун патофизиологик йўллар атеросклероз ва тромбоз ҳолатларида ҳам кузатилади. Интерлейкин-6 ва TNF- α цитокинларнинг дисрегуляцияси билан кечадиган сурункали Th1 ва Th17 воситачилигидаги яллиғланиш фақатгина псориазда эпидермал гиперплазияни эмас, балки инсулин сигналига ҳам антогонистлик қилиб, адипокин ажралишини шикастлаши ва инсулинга чидамлилиқ ҳамда семизликка воситачилиқ қилиши мумкин. Бунга қарама-қарши ўларок, метаболик синдромда кузатиладиган инсулинга чидамлилиқ сурункали яллиғланиш ва ангиогенез жараёнларини жадаллаштириш орқали псориаз ривожланишига маълум бир миқдорда туртки беради. Шу билан бир қаторда, PSORS2-4, CDKAL1 ва APOE4 каби генетик локуслар метаболик синдромда ҳам псориазда ҳам кузатилади. Исроиллик олим Kohen ва ҳаммуаллифлари псориаз ва метаболик синдром орасидаги муносабатларни исроил популяциясида текшириб, бу икки патологик ҳолатнинг бир-бирига боғлиқлигини кўрсатишди. Шу билан бирга, бу икки патологик ҳолатни ўзаро боғлиқлигини Италия, Ҳиндистон, Япония, Тунис ва АҚШлик олимлар томонидан ўтказилган тадқиқотларда ҳам кузатилди.

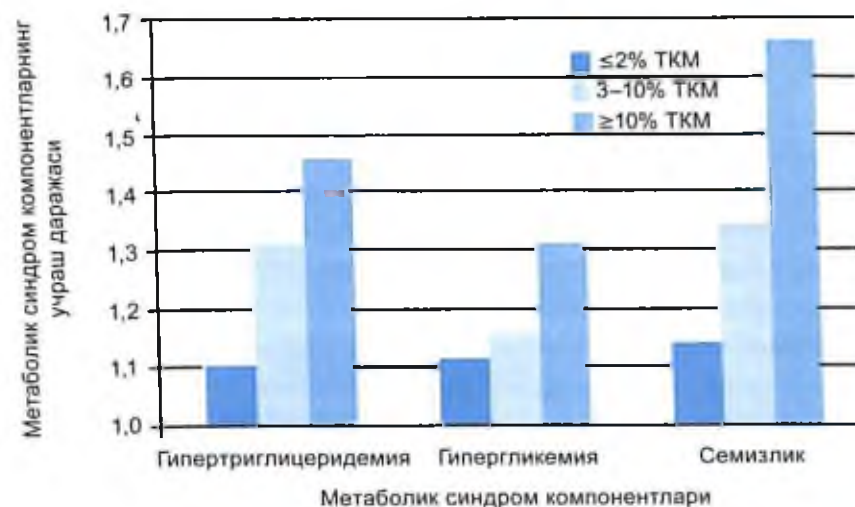
Бир қанча тадқиқотлар, метаболик синдром компоненти бўлган семизликни келажакда псориаз ривожланишида асосий хавф омилли сифатида кўрсатади, чунки янги ривожланган псориазнинг 30% семиз инсонларда кузатилади. Буюк Британиядаги аҳолига асосланган тадқиқотга қараганда, псориаз метаболик синдром билан узвий боғлиқ бўлиб (OR 1,41; CI 95% 1,31–1,51), касалликнинг оғирлик даражаси (псориаз кенглиги) ортиши билан бу боғланиш кучлироқ

ифодаланган бўлади (OR 1,98; 95% CI 1,62–2,43; (5-диаграмма)). Метаболик синдромнинг бир қанча компонентлари, жумладан семизлик, гипертриглицеридемия ва гипергликемия псориаз оғирлиги билан бошқа компонентларга боғлиқ бўлмасдан мустақил боғланишга эга (6-диаграмма).

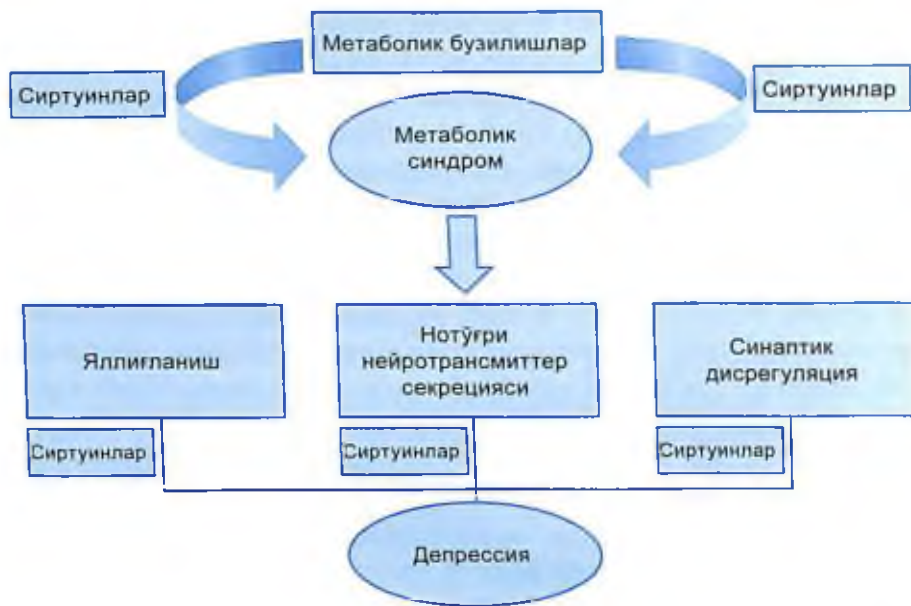
Охирги маълумотларга қараганда, псориазни самарали даволаш метаболик хавф биомаркерларини яхшиланиши билан узвий алоқадор экан (Boehncke S et al., 2016).



5-диаграмма. Псориаз оғирлигини ортиши билан метаболик синдромни учраши ортиб боради. ТКМ – тана кенглиги майдони.



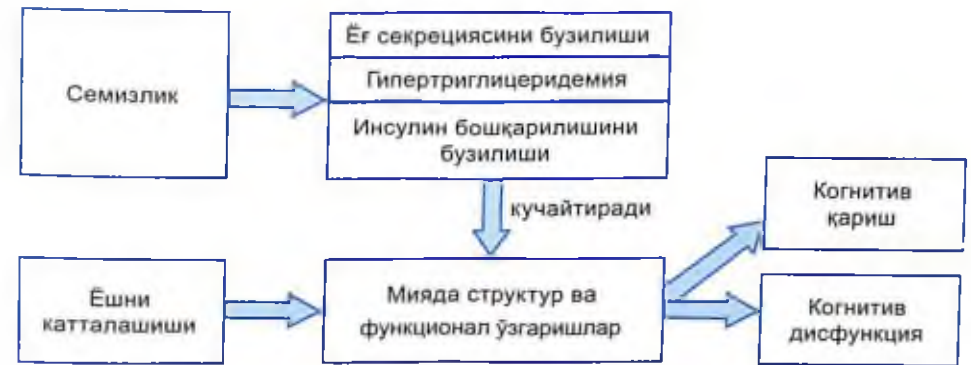
6-диаграмма. Псориаз оғирлик даражасининг ортиши билан бир-бирдан мустақил метаболик синдром компонентлари ҳам ортиб боради.



8-диаграмма. Метаболик бузилишлар орқали сиртуинлар метаболик синдром патогенезида иштирок этади. Ушбу схематик расм метаболик синдром ва депрессия патогенезида сиртуинларнинг аҳамиятини курсатади.

Метаболик синдром ва когнитив бузилишлар

Когнитив фаолият тафаккур, идрок этиш, хотира, эслаб қолиш, анализ қилиш тезлиги каби бир қанча таркибий қисмлардан иборат бўлиб, неврологик касалликлар билан бир қаторда метаболик синдромда ҳам ушбу фаолият бузилиши кузатилади. Бир қанча илмий тадқиқотлар метаболик синдромнинг алоҳида компонентларини когнитив фаолият билан боғлиқлигини кўрсатиб ўтишган. «ARIC» тадқиқотида 11656 та бемор устида олиб борилган кузатув натижаларига қараганда, МС компонентлари когнитив фаолияти ёмонлашиши билан боғлиқлиги эътироф этилган, лекин 6 йиллик кузатувда когнитив фаолият ўзгаришсиз қолган. Wokuga ва ҳамкасблари МС ли ёши катта япон беморлари устида олиб борган тажриба натижаларига қараганда, МС ли беморларда кўпроқ когнитив ижро фаолияти бузилганлигини аниқлашди (2010 й.). Cavalieri ва ҳамкасблари МС да когнитив ижро ва эсда сақлаш фаолияти эркакларда бузилганлигини, аёлларда эса ушбу когнитив фаолият нормада эканлигини қайд қилиб ўтишди (2010 й.). Gatto ва ҳамкасблари МС компонентларининг ортиб бориши когнитив фаолиятни ёмонлашиб бориши билан узвий боғлиқлигини кўрсатиб ўтишди (2008 й.).



8-схема. Ушбу схемада МС ва когнитив фаолият ўртасидаги боғлиқлик курсатилган.

Шу билан бир қаторда, бир қанча илмий тадқиқотлар МС Алцгеймер касаллиги ривожланишида хавф омиллари эканлигини эътироф этишган. Ушбу касаллик деменциянинг асосий шаклларида бири бўлиб, кундалик турмушда фойдаланиладиган хотира ва когнитив фаолиятни бузилиши билан характерланади. Алцгеймер касаллиги миёдаги инсулин сигнали ва глюкоза метаболизи билан узвий боғлиқ эканлигини инобатга олиб, кўпчилик олимлар 3 тип ҚД ёки миёнинг инсулинга чидамли ҳолати деб ҳам аташади. МСнинг семизлик ва инсулинга чидамлилик каби алоҳида компонентлари Алцгеймер касаллиги ривожланишида юқори хавф омиллари ҳисобланади. Инсулиннинг сигнал фаолияти бузилиши натижасида келиб чиқадиган инсулинга чидамлилик МС ва Алцгеймер касалликларининг асосий хусусиятларидан бўлиб, афтидан, ушбу икки касаллик орасидаги боғлиқликни ўзида мужассамлаштирган.

Метаболик синдром ва сурункали ўпканинг обструктив касаллиги

Метаболик синдром ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) орасидаги боғлиқлик бир қанча дунё олимларининг тажрибаларидан маълум. Dukhabandhu ва ҳамкасбларининг тадқиқотларига қараганда (2016 й.) ЎСОКли беморларда метаболик синдром, умумий популяцияга қараганда 2 марта кўп учрайди. Funakoshi раҳбарлиги остида 7189 та японияликларда олиб борилган тадқиқотларга мувофиқ, «GOLD» таснифига мувофиқ II–IV даражали ЎСОК билан оғриган беморларда метаболик синдромнинг учраши кўп кузатилади (OR 1,33). Метаболик синдром компонентлари орасидан қорин айланаси (OR: 1,76; 95% CI: 1,24–2,50) ва қон боси-

ми (OR: 1,37; 95% CI: 1,08–1,74) ЎСОК «GOLD» таснифига мувофиқ II–IV даражасида ҳаво йўллари обструкцияси билан сезиларли боғлиқликка эга.

Бизнинг марказимизда олиб борилган тадқиқотларга қараганда ЎСОК бор беморларнинг 38,3% да метаболик синдром борлиги аниқланди ($p < 0,05$). Метаболик синдромнинг мавжудлиги оғир йўтал, уйқу ва кайфият бузилишлари билан сезиларли боғланишга эга ($p < 0,02$). Шу билан бирга, 2 йиллик кузатув натижаларига мувофиқ метаболик синдром ва ЎСОКни қайталаниши орасида боғлиқлик мавжуд бўлиб ($p = 0,02$), ўпка фаолияти ва метаболик синдром орасида боғлиқлик кузатилмади (Alyavi A.L., Uzokov J.K., 2016).

Метаболик синдром ва ЎСОК патогенези кўп факторли бўлиб, чекиш, генетик омиллар, семизлик, жисмоний камфаоллик қабилар муҳим аҳамиятга эга. Францияда ўтказилган «DISER» тадқиқотида қараганда метаболик синдром кўп чекувчиларда кўпроқ кузатилади. Чекувчиларда метаболик синдром ва ЎСОК ривожланиши негизида тизимли яллиғланиш реакциялари ётади. Яқинда Италияда ўтказилган тадқиқот натижаларига қараганда, метаболик синдром чекувчилар орасида кўп кузатилиб, метаболик синдромнинг турли кўрсаткичлари ва чекиш орасида боғлиқлик мавжуд (Cena H et al., 2013). «Guangzhou Bio bank» когорт тадқиқотида қараганда метаболик синдром нафас йўллари обструкцияси яққолроқ намоён бўладиган беморларда кўпроқ кузатилади (Lam KB et al., 2010). Ушбу тадқиқотнинг кўрсатишича, марказий семизлик МСли беморларда нафас йўллари обструкцияси ривожланишида муҳим аҳамиятга эга. ЎСОК ва МС орасидаги боғлиқликни ифодалашда бир қанча патогенетик механизмлар тавсия қилинган бўлиб, уларга:

- Тизимли яллиғланиш
- Ёғ тўқимасининг яллиғланиши
- Жисмоний камфаоллик
- Гипогонадизм
- Стероидларнинг таъсири қабилар қиради.

Паст даражадаги яллиғланиш жараёнлари МС ва ЎСОК ўртасидаги боғлиқликни ифодалашда ўзига хос аҳамиятга эга. Қуйидаги схемада паст даражадаги яллиғланиш жараёнининг ЎСОК ва МС ривожланишидаги патогенетик механизми кўрсатиб ўтилган.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, МС ва ЎСОК ўзаро коморбид ҳолатда кўп кузатилиб, юқорида келтириб ўтилган асосий сабабчи омиллар иккала патологик жараённинг ҳам ривожланишига таъсир кўрсатади.



9-схема. Метаболик синдром ва ЎСОК хавф омиллари орасидаги боғлиқликнинг патофизиологик механизмлари.

Метаболик синдром ва бронхиал астма

Бронхиал астма дунё бўйича кўп кузатиладиган сурункали касалликлардан саналади. Бир қанча тадқиқотлардан маълумки, бронхиал астма ва семизлик эпидемиологик жиҳатдан ўзаро боғлиқ. Ушбу боғлиқлик инсулинга чидамлилиқ ва артериал гипертензия каби метаболик синдромнинг бошқа таркибий қисмлари билан ҳам узвий боғлиқ. Кўндаланг тадқиқотларнинг кўрсатишича, семизлик болаларда ҳам, катта ёшлиларда ҳам бронхиал астма ривожланишида мойиллик туғдирувчи омиллардан саналади. Шу билан бир қаторда семизлик астма касаллигини назорати ва давосини маълум бир микдорда қийинлаштиради. Кўпгина тадқиқотларга қараганда, тана вазни ортқича оғир астматик беморларда тана вазнини қайтаришга қаратилган аралашувлар ушбу беморларнинг клиник ҳолати, ўпка фаолияти, симптомлари ва умумий астма назоратини сезиларли даражада яхшилаши аниқланди (Beuther DA et al., 2007; Boulet LP 2013; McGinley B et al., 2011).

Тана вазни ортиқча ва семиз инсонларда астма ривожланиш хавфи юқори бўлиб, жинс орасида деярли тафовут кузатилмайди (Jensen ME et al., 2013; Garmendia JV et al., 2014). Яқинда Dandona раҳбарлиги остида ўтказилган тадқиқотларга қараганда (2014 й.), 2 тип ҚД ли ва ҚДсиз астматик семиз беморларда про-яллиғланиш медиаторлари экспрессияси кучайган бўлади. Assad ва ҳаммуаллифларининг кўрсатишича эса ТВИ аёлларда метаболик синдромга қараганда астма ривожланишини башорат қилишда яхшироқ предиктор ҳисобланади. Granel ва ҳ. тадқиқотларига қараганда ТВИ ноатопик (1,90; 95% CI: 1,19–3,03) ва атопик болаларда (1,37; 95% CI: 0,89–2,11) ҳам астма ривожланиш хавфини оширади.

Марказимизда 42 та астматик бемор устида олиб борилган тадқиқотга қараганда уларнинг 7 тасида МС билан касалланиш ҳолати кузатилди (16,7%). Метаболик синдром компонентларидан абдоминал семизлик (42,8%), артериал гипертензия (32,2%), нахорги гликемик бузилиш (11,9%), юқори ЗПЛП-Х (35,7%), кам ЗЮЛП-Х (21,7%) эканлиги кузатилди.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, метаболик синдром ва бронхиал астма ўртасида яққол боғлиқлик мавжуд бўлиб, метаболик синдром компонентларининг мавжудлиги бронхиал астма оғирлик даражасини ёмонлаштиради ва беморларнинг ҳаёт сифатини ёмонлашишига сабаб бўлади.

Метаболик синдром ва антифосфолипид синдром

Антифосфолипид синдром аутоиммун касаллик бўлиб, қайталанувчи ҳомиланинг тушиши, тромбоцитопения ҳамда артериал ва веноз тромбозга сабаб бўлувчи прокоагулянт ҳолатнинг бўлиши билан характерланади. Ушбу клиник ҳолат мембрана фосфолипидларига таъсир қилувчи антикардиолипин (aCL), бўричали антикоагулянт (LAC) ва анти- β_2 -гликопротеин-1 (анти- β_2 GPI) мавжуд бўлганда юзага келади. Сўнги йилги тадқиқотларга қараганда, антифосфолипидли беморларда метаболик синдромнинг учраши кўпроқ кузатилади. Radriges ва ҳаммуаллифлари 56 та бирламчи АФЛС ли ва 72 та назорат гуруҳидаги беморлар устида тадқиқот олиб бориб, бирламчи АФЛС билан адипоцитокинлар, паст даражадаги яллиғланиш, инсулинга чидамлилиқ ва метаболик синдром орасида боғлиқлик борлигини кўрсатишди. Ушбу тадқиқотда, бел айланаси ва тана вазн индексини ортиши билан боғлиқ равишда лептин миқдори юқори эканлиги аниқланди.

Medina ва ҳаммуаллифлари бирламчи антифосфолипид синдромли беморларда ХДУ (IDF) мезонларига мувофиқ аниқланган

метаболик синдромни учрашини ўрганишди ва уларнинг 37,9% да МС борлиги аниқланди. Светлана Желач ва ҳамкасблари (2016 й.) метаболик синдромни антифосфолипид синдромли (АФЛ) беморларда учраши ва тромботик асоратлар ривожланишидаги аҳамиятини ўрганишди. 68 та АФЛ синдромли беморларнинг 36,76% да метаболик синдром борлиги аниқланди. МС ва АФЛ синдромли беморларда тромботик асоратлар МС сиз беморларга нисбатан кўп учраши кузатилди (68% vs. 44,19%; $p < 0,01$).

Хулоса қилиб айтиш мумкинки АФЛС ли беморларда метаболик синдромнинг учраши юқори бўлиб, бу ушбу коморбид ҳолатларнинг ривожланишида ҳозирда аниқланмаган ўзига хос умумий патофизиологик йўллар мавжудлигини кўрсатади.

Метаболик синдром ва уйқудаги обструктив апноэ синдроми

Метаболик синдром ва уйқудаги обструктив апноэ ўртасидаги ўзаро яқин боғлиқлик анча вақтдан бери маълум ва айрим муаллифлар ушбу боғлиқликни кўрсатиш мақсадида «Z синдроми» атамасини таклиф қилишган (Wilcox et al., 1998). Уйқудаги обструктив апноэ (УОА) нафас йўлларининг обструкцияси натижасида ҳаво оқими ва ҳаракатининг камайиши ёки узилиши натижасида уйқу вақтида нафас олишни қийинлашиши билан кечадиган клиник ҳолат саналади. Семизлик уйқудаги обструктив апноэ ҳолати билан узвий боғлиқ. 10-схемада метаболик синдром ва уйқудаги обструктив апноэни ўзаро боғловчи механизмлар кўрсатиб ўтилган.

Тадқиқотларга қараганда тана вазнини 10% га ошиши УОА ривожланиш хавфини 6 марта оширади. Янги аниқланган метаболик синдромли беморларнинг 68% да УОА ҳолати борлиги аниқланди (Drager et al., 2009). УОА беморларда купинча тунги уйқунинг бузилиши ва кундузги карахтлик билан кузатилади. Бундан ташқари, УОА да ИЧ кузатилади ва бу яллиғланиш маркерлари ва контррегулятор гормонларининг кўпайиши билан алоқадор.

УОА да қайталанадиган обструкция жараёнлари натижасидаги гипоксия/реоксигенация тўқима травмаси ва кислороднинг реактив шакллари пайдо бўлишига, бу эса ўз навбатида ИЧ ва митохондрия дисфункцияси ривожланишига сабаб бўлади. Тадқиқотларнинг кўрсатишича, УОА да бир қанча яллиғланиш цитокинлари, ИЛ-6 ва TNF- α ошган бўлади. Ушбу маркерлар миқдори кундуз куни меъеридан ортиқ ухлайдиган шахсларда юқори бўлиши аниқланган (Trakada G. Et al., 2007).



10-схема. Метаболик синдром ва уйқудаги обструктив апноэни ўзаро боғловчи механизмлар.

Метаболик синдром ва жигарнинг ёғли касаллиги

Жигарнинг ёғли касаллиги кўпинча уни алкогольни липотоксик таъсири натижасида зарарланишдан фарқлаш мақсадида алкогольсиз жигарнинг ёғли касаллиги деб аталади. Метаболик синдромдаги жигарнинг ёғли касаллиги дунёда жигар ферментлари микдорининг асимптоматик ошишини асосий сабабларидан бири ҳисобланади (одатда нормага нисбатан 2 ёки 3 марта ошади). Плазмадаги γ -глутамилтрансфераза (ГГТ) микдорининг ошиши стресс оксидланиш жараёнлари фаоллигини кўрсатиш билан бир қаторда, жигарнинг ёғли касаллиги хавфи учун энг яхши даракчилардан бири ҳисобланади. Жигарнинг ёғли касаллигини ультратовуш текшируви ёки магнит резонанс спектроскопияси ёки компьютер томографияси орқали аниқлаш мумкин. Классик метаболик синдром шароитида жигар ферментлари микдорининг ўртача ошганлигига қараб жигарнинг ёғли касаллиги ҳақида ўйлаш мумкин. Жигарнинг ёғли касаллиги камдан кам ҳолатларда жигар етишмовчилигига олиб келади, шу билан бир қаторда унинг аҳамиятини атерогенез, протробоз, дислипидемия ва яллиғланиш жараёнларида кам баҳоламаслик лозим. 55 бемор устида ўтказилган пиоглитзон vs. плацебо рандомизацияланган тадқиқотида 45 мг пиоглитзон жигарда ёғнинг камайишига, яллиғланиш жараёнларини яхшиланишига ва жигар ферментлари микдорининг камайишига олиб келди. Статинларни жигарнинг

ёғли касаллиги бўлган метаболик синдромли беморларга бериш хавфсиз эканлиги исботланган.

Метаболик синдром ва тухумдонлар поликистоз синдроми

Тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПС) туғруқ ёшидаги аёлларда 10% ҳолатда кузатилиб, ушбу ёш гуруҳидаги энг кенг тарқалган эндокрин бузилишлардан саналади. ТПС нейроэндокрин бузилишлар ва тухумдонлар поликистозининг морфологик ўзгаришлар ҳамда ўзгаришларсиз, хайз келишининг нерегулярлиги ва гиперандрогенизм каби метаболик ўзгаришлар бўлиши билан характерланадиган гетероген касаллик саналади. Тухумдонлар поликистоз синдроми семизлик, инсулинга чидамлик ва метаболик синдром билан тўғридан-тўғри боғлиқ ҳолат ҳисобланади. Бу икки синдромнинг ўзаро боғлиқлигида умумийликлар бўлиб, ушбу боғлиқликни тухумдонлар поликистоз синдроми бўлган аёлларда метаболик синдромнинг учрашини кўплиги ҳамда метаболик синдромли аёлларда тухумдонлар поликистоз синдроминанг тез-тез учраб туриши билан характерланади.

Ҳозирда ТПСда метаболик синдромнинг тарқалганлигини кўрсатувчи 5 та ишончли тадқиқот мавжуд (19-жадвал). Ушбу тадқиқотлардан бирида 106 та аёл ретроспектив таҳлил қилиниб, ТПСли аёлларда МС соғлом аёлларга нисбатан 2 марта кўп учраши кўрсатиб ўтилган (43% vs. 24%; $p < 0,05$; «National Health and Nutrition Examination Survey III» когорт тадқиқоти, 1988–1994). Шу билан бир қаторда, ТПСли аёлларда МС маркерлари илгарирок ривожланиши кузатилди. Apridonidze ва ҳамкасбларининг тадқиқотларида 129 та ТПСли ва 177 та нормал аёлларни текшириб уларда МС учраши тегишли равишда 47,3% (95% CI) 35,3–56,9%) ва 4,3% (95% CI 1,9–7,6%) эканлигини аниқлашди. Dorcas ва ҳаммуаллифлари томонидан 394 та ТПСли аёлларда олиб борилган тадқиқотга қараганда, уларнинг 33,4% да МС мавжуд ҳамда ТПСли беморларда метаболик синдром компонентларидан гиперинсулинемия энг кўп кузатилади.

ТПС да метаболик синдромнинг тарқалганлигини

Тадқиқот муаллифи/йили	Тадқиқот дизайни	МС ни ТПС да учраши	Метаболик синдром омиллари				АГ
			Глюкоза метаболизминини бузилиши	Аномал липидлар	Абдоминал семириш		
Glueck et al., 2003	РТТ	46% (64/138)	11%	56%-ГТГ	98%	70%	
Dorcac et al., 2005	РТТ	47% (61/129)	12%	46%-ГТГ 63%-паст ЗЮЛП-Х	72%	29%	
Arpidonidze et al., 2005	РТТ	43% (46/106)	20%	70%-ГТГ 91%-паст ЗЮЛП-Х	91%	74%	
Urbikova et al., 2005	Клиник ходиса назорати	1% (1/64)	0	5%-ГТГ 34%-паст ЗЮЛП-Х	11%	13%	
Ehrman et al., 2006	Мульти-центр клиник тадқиқот	33% (123/368)	5%	32%-ГТГ 66%-паст ЗЮЛП-Х	80%	21%	

ТПС – туҳумдонлар поликистоз синдроми; МС – метаболик синдром; РКТ – ретроспектив когорт тахлили; ГТГ – гипертриглицериде-мия; ЗЮЛП-Х – зичлиги юқори липопротеини холестерини;

Метаболик синдром ва тизза бўғими артрити

Тизза бўғими остеоартрити (ТО) кенг тарқалган сурункали бўғим касаллиги бўлиб, 65 ёшдан ошган инсонларда 37% ҳолатгача учрайди. Сўнги йиллик тадқиқотларга қараганда метаболик омиллар тизза бўғими остеоартрити патогенезига сезиларли даражада таъсир кўрсатади. Hua Jun Wang ва ҳаммуаллифлари томонидан ўтказилган мета-анализ натижаларига қараганда метаболик синдром тизза бўғими остеоартрити ривожланишини сезиларли даражада кўпайишига сабаб бўлади (OR=2,24; 95% CI: 1,38–3,64). Hamad H. ва ҳамкасбларининг (2016 й.) тадқиқотларига қараганда метаболик синдром тизза остеоартрити билан узвий боғлиқликка эга. Улар 49 та тизза остеоартрит билан оғриган беморларни текшириб, уларнинг 53,1% да метаболик синдром учрашини аниқлашди ($p < 0,05$).

Тадқиқотларнинг кўрсатишича метаболик синдромли беморларда тизза бўғими остеоартрити эртароқ ривожланади. МС ва ТО да яллиғланиш, стресс оксидланиш, эндотелий дисфункцияси механизмлари ўхшаш бўлади. Тана вазни ортиқча беморларда ТО ривожланиш хавфи ТВ нормал инсонларга қараганда юқорироқ бўлади. Бундан ташқари конда холестерин микдорининг кўпайиши, тоғай тўкимасига тўпланишига сабаб бўлади ва ТО ривожланишига туртки бўлади. Оксидланган ЗПЛП-Х синовиал хужайраларни (макрофаглар, эндотелий хужайралар, синовиал фибробластлар) фаоллаштириб, прояллиғланиш цитокинлари, металмиелопероксидаза ва ўсиш омилларини ажралишига ҳамда буни натижасида тоғай деструкцияси ва суяк деформациясига сабаб бўлади. Инсулинга чидамлилиқ, гипергликемия ва гиперинсулинемия каби МС таркибий қисмлари ҳам ТО патогенезида муҳим рол ўйнайди. Schet бошчилигидаги гуруҳнинг 20 йиллик кузатувларига қараганда, ҚД тизза бўғими остеоартрити ривожланишида мустақил предиктор ҳисобланади (2013 й.).

Хулоса қилиб айтганда, тизза бўғими остеоартрити метаболик синдром компонентлари билан узвий боғлиқ бўлиб, МС компонентларининг ортиб бориши куммулятив таъсир орқали ТО ривожланишини янада жадаллаштиради.

Метаболик синдром ва сексуал бузилишлар

Гипогонадизм метаболик синдромли беморларда кўп учраши тадқиқотларда кўрсатиб ўтилган. Шу билан бир қаторда, эректил дисфункция ва метаболик синдром орасида кучли боғлиқлик борлиги ҳам бир қанча илмий тадқиқотларда кўрсатиб ўтилган. Эректил

дисфункция тестостерон хусусиятини ўзгариши натижасида МСга олиб келиши мумкин. Тестостерон азот оксиди синтетазасини ажралишини рағбатлантириш орқали каверноз тўқимада азот оксидни миқдорини ошириб эрекцияга эришишни таъминлайди. Гипогонадизм эркекларда азот оксид миқдори камлиги сабабли эрекцияга эришиши кийинлашади. Атеросклероз жинсий олатнинг кон-томир тизимига ҳам маълум бир миқдорда таъсир қилади. Бу эса ўз навбатида тананинг бошқа барча қисмларига таъсир кўрсатади. Эректил дисфункцияни симптомларсиз кечаётган эркекларда ЮҚТК учун маркер сифатида фойдаланиш мумкин. ИЧ ва МС эндотелий дисфункциясига олиб келади, бу эса ўз навбатида кон-томирларда азот оксиди миқдорининг камайиши ва вазодиятацияни бузилиши орқали эректил дисфункцияга сабаб бўлади. Гипергликемия ҳам жинсий олат каверноз тўқимасини гликирлаш орқали, коллаген айланишини тўхташига ва эректил дисфункцияга сабаб бўлади.

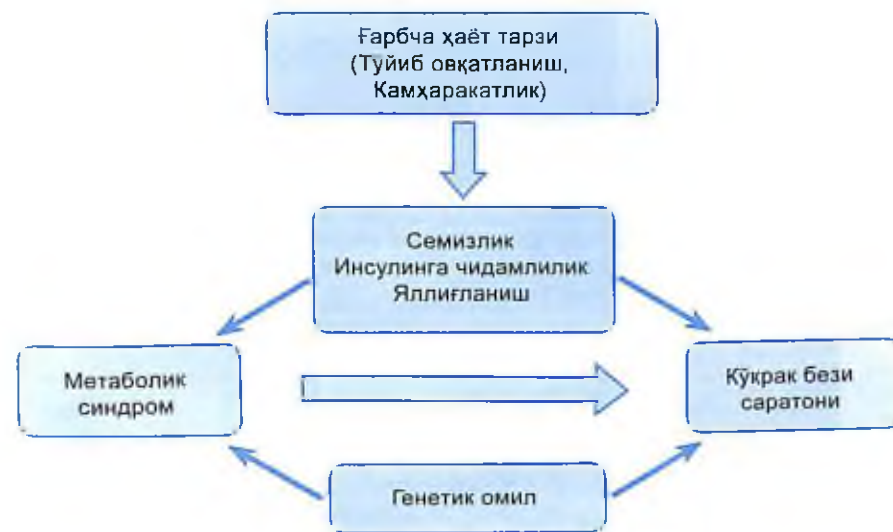
Инсулинга чидамлилиқдаги гиперлептинемия ва МС Лейдинг хужайраларидаги функционал лептин рецептори изоформалари орқали тестостерон миқдорини камайишига олиб келади. Бундан ташқари, ИЧ шароитида прояллийланиш цитокинларининг миқдорини ошиши тестостерон ишлаб чиқарилишига тўсқинлик қилади. МС билан боғлиқ бўлган абдоминал семириш, тестостеронни эстрадиолга айлантирадиган ароматаза ферменти фаоллигини ошишига олиб келади. Эстрадиол-тестостерон нисбатини ўзгариши ортикча висцерал ёғ тўқимаси тўпланишига олиб келади, бу эса ўз навбатида гипогонадизм ва семириш ҳалқасини ташкил этувчи эстрадиол миқдорини янада ошишига олиб келади.

Юқоридагилардан кўриниб турибдики, метаболик синдром эректил дисфункция билан узвий боғлиқ. Метаболик синдромли беморларда гипогонадизм ва эректил дисфункция учраш юқорилиги аниқланган. Беморларда эректил дисфункцияни мавжудлиги, уларда ЮҚТК учраш хавфи юқорилигидан далолат беради.

Метаболик синдром ва ўсма касалликлари

Метаболик синдром бир қанча саратон касалликлари, жумладан, кўкрак беzi, ошқозон ости беzi, колоректал ва простата беzi саратони кабилар учун хавф омилли ҳисобланади. МСни алоҳида компонентлари, масалан, абдоминал семириш, артериал гипертензия, конда глюкоза миқдорининг юқорилиги, гипертриглицеридемия ва ЗПЛП-Х миқдорининг кам бўлиши бир қанча саратон турлари, айниқса, кўкрак беzi саратони ривожланиши билан узвий боғлиқ

(11-схема). Бир қанча тадқиқотлар кўкрак беzi саратонини семизлик ва ҚД билан боғлиқлигини кўрсатишган, аммо баъзи тадқиқотларда переменапаузали аёлларда семизлик кўкрак беzi саратони билан тескари (манфий) боғланганлиги қайд қилинган.



11-схема. Метаболик синдром ва кўкрак беzi саратони ўртасидаги боғлиқликни кўрсатувчи схема.

Jagers ва ҳамкасблари метаболик синдромли, тадқиқот бошида ҳеч қандай ўсма касаллиги бўлмаган 33000 эркекларда кузатув олиб боришди. 14 йиллик кузатув натижаларига асосланиб, уларда ўсма касалликларидан ўлим хавфи 56% эканлигини аниқлашди.

2012 йилда чоп этилган систематик обзорда МС ошқозон ости беzi ва тўғри ичак саратони билан боғлиқ эканлиги, ҳамда ушбу боғлиқлик аёлларда эркекларга нисбатан кучли ифодаланганлиги кўрсатиб ўтилган. Buschmeier ва ҳамкасбларининг кўрсатишича, ортикча тана вазнига эга бўлган беморларда простата беzi саратони кўпроқ тажовузкор ва юқори даражада кечади. Шу билан бир қаторда, сўнги изланишларнинг кўрсатишича МСнинг абдоминал семизлик ва АГ каби компонентлари буйрак карциномаси ривожланиши билан узвий боғлиқликка эга. Шу сабабли МСнинг ушбу компонентлари бир қанча халқаро ташкилотлар томонидан таклиф қилинган клиник тавсияларда этиологик омил сифатида тасдиқланган.

10-боб. ЙИРИК КЛИНИК ТАДҚИҚОТЛАР «CANOE» ТАДҚИҚОТИ

Мақсад	КДсиз беморлар кичик дозада метформин/розиглитазон билан рандомизациялаш
Тадқиқот	Плацебо vs. метформин 500 мг + розиглитазон 2 мг
Популяция	207 та глюкозага толерантлиги бузилган беморлар жалб қилинди
Кузатув	3,9 йил
Натижа	Янги КД ривожланиши умумий хавфни ~25% га камайиши билан 66% га камайди. Купчилик беморларда дорилар таъсирида глюкозага толерантлик нормаллашди.



Хулоса	Глюкозага толерантлиги бузилган беморларда кичик дозада метформин ва розиглитазон билан комбинацияланган даво КД ривожланишини олдини олади
---------------	---

Ravi Retnakaran et al. Diabetes Care. 2011;34(7):1601–1604.

«TJONNA EXERCISE» тадқиқоти

Мақсад	Давомли ўртача жисмоний тарбия ёки интервал шуғулланишни метаболик синдромли беморларда таққослаш
Тадқиқот	Шуғулланиш ҳафтада 3 марта. Давомли жисмоний тарбия ЮҚС 70% микдоригача (максимал аниқлангандан) vs. Интервалли шуғулланиш ЮҚС 90% гача
Популяция	32 та метаболик синдромли беморлар жалб қилинди
Кузатув	16 ҳафта
Натижа	Интервалли шуғулланиш метаболик синдром хавф омиллари, эндотелий функцияси, инсулинни сигнал фаолияти ва липогенезни давомли ўртача шуғулланишга қараганда кўпроқ яхшилади.

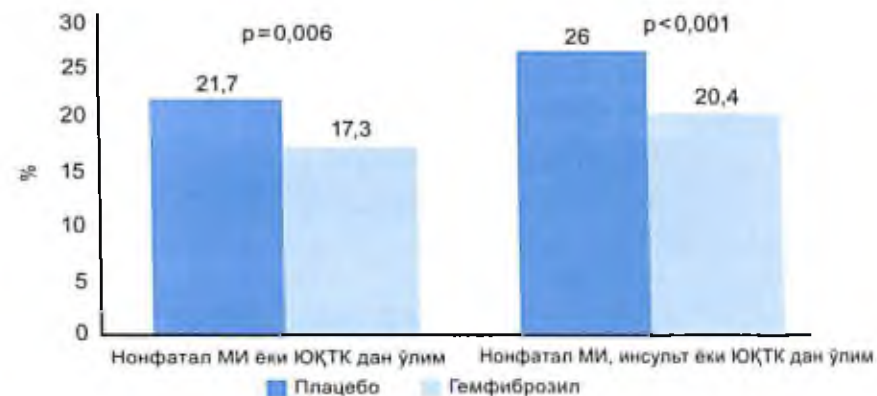


Хулоса	Метаболик синдромли беморларда кўпроқ интенсивликдаги интервалли шуғулланиш давомли ўртача шуғулланишга нисбатан самарали
---------------	---

Tjonna AE et al. Lancet 2010; 376:103–11.

«VA-HIT» тадқиқоти

Мақсад	ЗПЛП-Х кам бўлган беморларни иккиламчи профилактика мақсадида гемфиброзил билан рандомизациялаш
Тадқиқот	Шуғулланиш ҳафтада 3 марта. Давомли жисмоний тарбия ЮҚС 70% микдоригача (максимал аниқлангандан) vs. Интервалли шуғулланиш ЮҚС 90% гача
Популяция	ЮҚТК билан оғриган, триглицеридлари ≤300 мг/дл, ЗЮЛП ≤ 40 мг/дл ва ЗПЛП ≤ 140 мг/дл 2531 та беморлар жалб қилинди
Кузатув	5,1 йил
Натижа	Гемфиброзил билан даволашда МИ ривожланиши 22% га, ЮҚТК дан ўлим кўрсаткичини 24% га камайтирди



Хулоса	Престатин даврида гемфиброзил ЮҚТК бўлган беморларда ўлим кўрсаткичини камайтирди
---------------	---

Robins SJ et al. JAMA 2001; 285:1585–91.

«FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY» тадқиқоти

Мақсад	«Finnish Diabetes Prevention Study» тадқиқотида қўлланган ҳаёт тарзи (1), парҳез ва жисмоний шуғулланиш натижасида қисқа ва узок вақтли ўзгаришлар (2) ва ушбу аралашувларни глюкоза ва липид метаболизмига таъсирини баҳолаш
Тадқиқот	Одатдаги ҳаёт тарзи (умумий парҳез ва жисмоний фаоллик) vs. интенсив аралашувли ҳаёт тарзи (қўшимча индивидуал парҳез + жисмоний фаоллик)
Популяция	Урта ёшли, ортиқча тана вазни глюкозага толерантлиги бузилган 522 та беморлар жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 3 йил
Натижа	Назорат гуруҳида 1 ва 3 йилдан кейинги тана вазни камайиши 1,0 ва 0,9 кг ни, интенсив гуруҳдаги беморларда эса 4,5 ва 3,5 кг ни ташкил этди. Глюкоза ва липид кўрсаткичлари интенсив гуруҳдаги беморларда кўпроқ яхшиланиши кузатилди ($P < 0,0001$ назорат гуруҳига солиштирилганда).

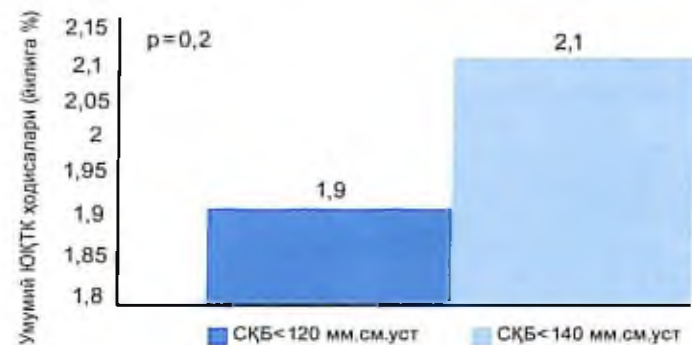


Хулоса	Интенсив ҳаёт тарзи ўзгаришлари 2 тип ҚД профилактикасида муҳим аҳамиятга эга
---------------	---

Jaana Lindström et al. *Diabetes Care* 2003 Dec; 26(12): 3230–3236.

«ACCORD BLOOD PRESSURE» тадқиқоти

Мақсад	2 тип қандли диабетли беморларда мақсадли қон босими даражасини баҳолаш
Тадқиқот	СҚБ < 120 мм.с.м.уст vs. СҚБ < 140 мм.с.м.уст.
Популяция	4733 та 2 тип қандли диабетли, HbA1c ≥ 7,5% булган, аниқланган ЮҚТКли ёки аниқланган хавф омилли субклиник ЮҚТК бўлган беморлар
Кузатув	Ўртача 4,7 йил
Натижа	Интенсив гуруҳдаги беморларда эришилган қон босими 119 мм.с.м.уст га тенг бўлди, иккинчи гуруҳда эса 134 мм.с.м.уст га тенг бўлди. Иккала гуруҳда ҳам умумий ЮҚТК ҳодисалари орасида деярли фарқ кузатилмади ($p=0,2$)

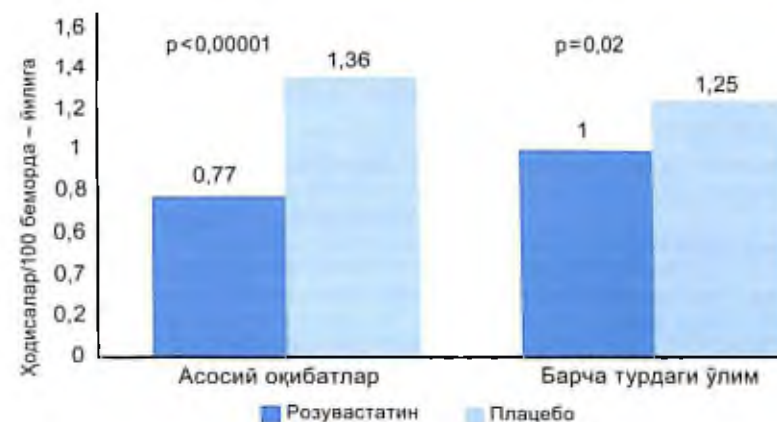


Хулоса	2 тип қандли диабетли беморларда ЮҚТК ҳодисаларини камайтиришда мақсадли қон босими 134 мм.с.м.уст бўлиши диабетсиз беморлардаги эришилган СҚБ 119 мм.с.м.уст га тенг бўлишига эквивалент
---------------	---

William C et al. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1575–1585.

«JUPITER» тадқиқоти

Мақсад	Холестерин миқдори нормада бўлган соғлом инсонларни розувастатин билан рандомизациялаш
Тадқиқот	Плацебо vs. розувастатин 20 мг
Популяция	17802 та ёши катта ЗПЛП-Х < 130 мг/дл ва юсСРО ≥ 2 мг/л булган эркак ва аёллар. Уларнинг 41% да метаболик синдром мавжуд
Кузатув	Ўртача 1,9 йил
Натижа	Розувастатин гуруҳида асосий ЮҚТК ҳодисалари 44% га, барча турдаги ўлим кўрсаткичлари 20% га камайди. Шу билан бир қаторда чуқур веноз тромбозлари ҳам камайди

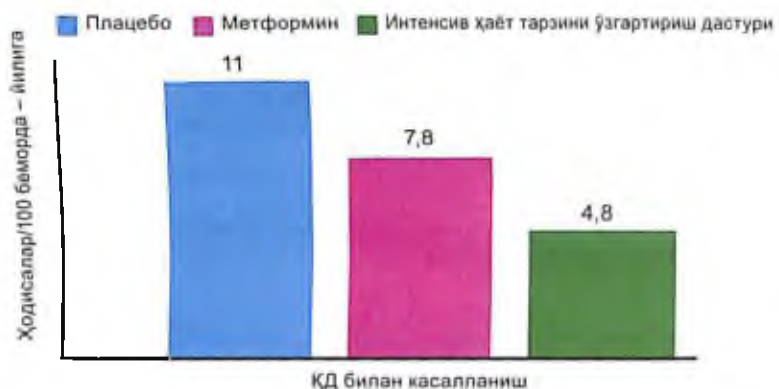


Хулоса	Статинлар холестерин миқдори нормал ва ЮССРО миқдори юқорирак булган беморларда ЮҚТК оқибатларини ва ўлим кўрсаткичинини камайтиради
---------------	--

Paul M Ridker et al. *N Engl J Med* 2008; 359:2195–2207.

«DIABETES PREVENTION PROGRAM» тадқиқоти

Мақсад	Ҳаёт тарзи ўзгартириш, метформин қабул қилишни ҚД ривожланишига таъсирини ўрганиш
Тадқиқот	Плацебо vs. метформин 850 мг 2 марта кунига vs. ҳаёт тарзини ўзгартириш дастури (7% тана вазнини камайтиришни мақсад қилган ҳолда ҳафтада 150 мин. жисмоний фаоллик)
Популяция	3234 та диабетсиз, наҳорги гипергликемик ва глюкозага толерант-лиги бузилган беморлар жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 2,8 йил
Натижа	Қандли диабет билан касалланиш кўрсаткичлари плацебо, метформин ва ҳаёт тарзи ўзгартириш дастуридаги гуруҳларда тегншли равишда: 11,0; 7,8; ва 4,8 ҳолатни ташкил этди (100 та бемор/йил кўрсаткичи бўйича)

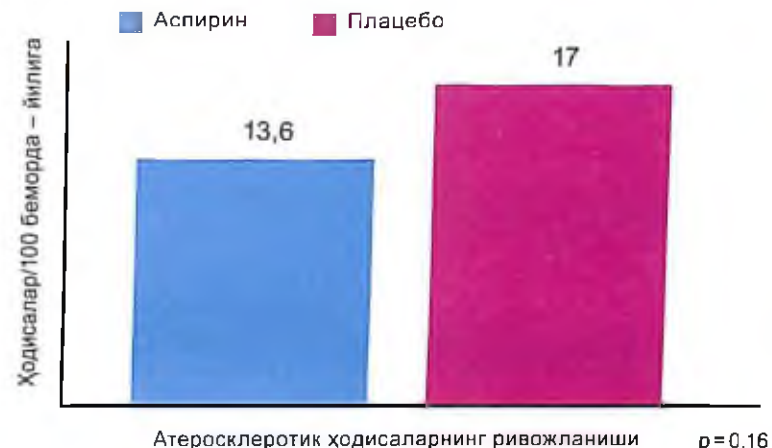


Хулоса	Ҳаёт тарзини ўзгартириш ва метформин билан даволаш юқори хавф гуруҳидаги беморларда ҚД ривожланишини олдини олади. Ҳаёт тарзини ўзгартириш метформинга нисбатан ҚД профилактикасида кўпроқ самарали
---------------	---

Knowler WC et al. N Engl J Med 2002; 346:393-403.

«JPAD» тадқиқоти

Мақсад	2 тип қандли диабетли беморларда атеросклеротик ҳодисалар профилактикаси мақсадида кичик дозадаги аспиринни самарадорлигини баҳолаш
Тадқиқот	Кичик дозада аспирин (81 ёки 100 мг) vs. плацебо
Популяция	2539 та анамнезида атеросклероз касалликлари бўлмаган 2 тип қандли диабетли бемор жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 4,37 йил
Натижа	154 та атеросклеротик ҳодисалар кузатилди. 68 та аспирин гуруҳида (ҳар 1000 бемор/йил учун 13,6 та) ва 86 та плацебо гуруҳида (ҳар 1000 бемор/йил учун 17 та)

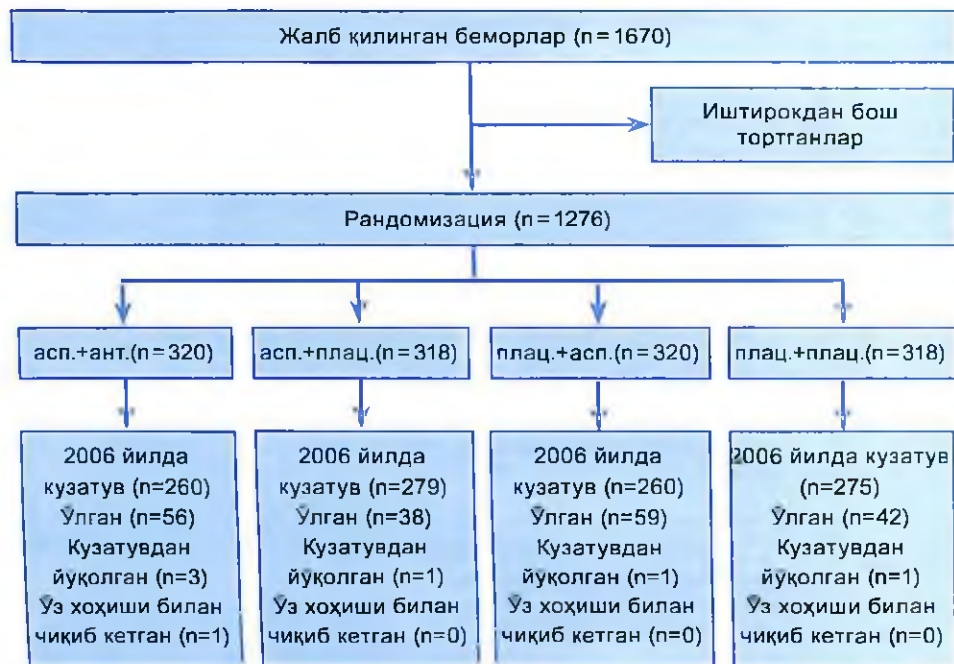


Хулоса	2 тип қандли диабетли беморларда кичик дозадаги аспирин ЮҚТК ҳодисаларини сезиларли даражада камайтирмайди
---------------	--

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300:2134-2141.

«POPADAD» тадқиқоти

Мақсад	2 тип қандли диабетли ва асимптоматик периферик артерия касал-ликли беморларда аспирин ва антиоксидант даво, комбинацияда ёки алоҳида плацебога нисбатан ЮҚТК ҳодисалари ривожлани-шига самарадорлигини баҳолаш
Тадқиқот	100 мг аспирин + антиоксидант капсула (n=320); 100 мг аспирин таблетка + плацебо капсула (n=318); плацебо таблетка + анти-оксидант капсула (n=320); плацебо таблетка + плацебо капсула (n=318)
Популяция	1276 та 1 тип ёки 2 тип қандли диабетли, елка сон босим индек-си 0,99 ёки кам бўлган, симптоматик ЮҚТК сиз беморлар жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 6.7 йил
Натижа	Аспирин гуруҳидаги 638 бемордан 116 тасида бирламчи охи-рги нукта (ЮҚТК ёки инсультдан улим. нефатал МИ ёки ин-сульт, критик қўл ишемиясида елкадан ампутация) кузатил-ди, аспиринсиз гуруҳидаги 638 бемордан 117 тасида бирламчи охи-рги нукта кузатилди (18,2% vs. 18,3%, HR (ХД) 0,98; CI 95% 0,76-1,26)



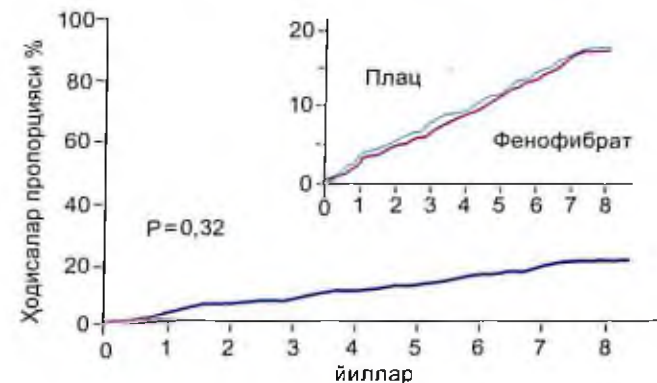
Хулоса	Аспирин ёки антиоксидант даво қандли диабетли беморларда ЮҚТК бирламчи профилактикаси учун асосли эмас
---------------	--

Angus MacCuish et al. *BMJ* 2008;337:a1840.

«ACCORD Lipid» тадқиқоти

Максад	2 тип қандли диабетли беморларда статин ва фибратлар комбинациясини ЮҚТК хавфини камайтиришдаги аҳамиятини баҳолаш
Тадқиқот	симвастатин + фенофибрат vs. симвастатин + плацебо
Популяция	5518 та статин қабул қилаётган (симвастатин) 2 тип қандли диабетли беморлар
Кузатув	Ўртача 4,7 йил
Натижа	Фенофибрат гуруҳидаги беморларда йиллик бирламчи охириги нукта кўрсаткичи 2,2% ва плацебо гуруҳида эса 2,4% ни ташкил этди (HR 0,92; CI 95% 0,79–1,08 p=0,32). Ушбу икки гуруҳда иккиламчи нукта орасида ҳам деярли фарқлар кузатилмади. Йиллик ўлим кўрсаткичи фенофибрат гуруҳида 1,5% ва плацебо гуруҳида эса 1,6% ни ташкил этди (HR 0,91; CI 95% 0,75–1,10 p=0,33).

«ACCORD Lipid» асосий оқибатлар



Фенофибрит	2765	2644	2565	2485	1981	1160	412	249	137
Плацебо	2753	2634	2528	2442	1979	1168	395	245	131

Хулоса	Симвастатин ва фенофибрат комбинацияси фатал ЮҚТК ходисалари, нефатал МИ ёки нефатал инсультни симвастатин билан солиштирганда сезиларли даражада камайтирмайди
---------------	---

ACCORD Study Group. *NEJM* 4/2010.

«AIM-HIGH» тадқиқоти

Максад	Метаболик бузилишли беморларда симвастатин + ниацин билан даволашни самарадорлигини баҳолаш
Тадқиқот	симвастатин + ниацин vs. симвастатин + плацебо
Популяция	3414 та статин қабул қилаётган (симвастатин) метаболик бузилишли беморлар
Кузатув	Ўртача 3 йил
Натижа	Ниацин гуруҳида 18 ойдан кейин ЗЮЛП-Х микдорининг ўртача ўзгариши 25%, плацебо гуруҳида 12% ни ташкил этди. ЗПЛП-Х эса ниацин гуруҳида – 14%, плацебо гуруҳида – 7,6% ни ташкил этди. Асосий композит оқибатлар ниацин гуруҳида 16,4% ва плацебо гуруҳида 16,2% ни ташкил этди (p=0,80). Ушбу тадқиқот ниациннинг самарасизлиги сабабли пежадан 18 ой аввал тўхтатилди

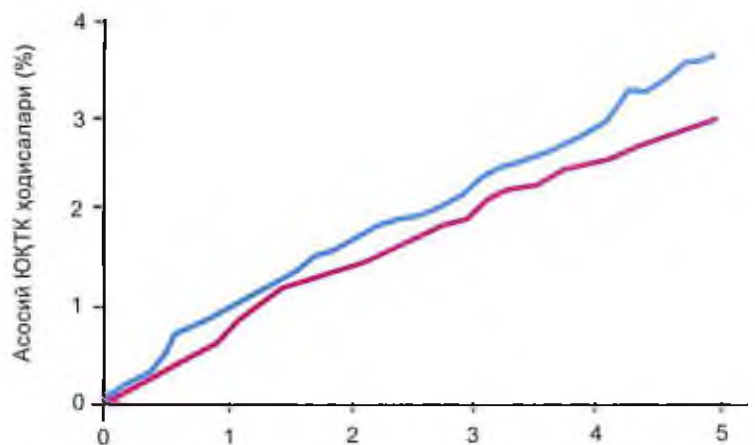


Хулоса	Атеросклеротик ЮҚТК ли ва ЗПЛП-Х микдори 70 мг/д литрдан кам бўлган беморларда статин терапияга қўшимча ниацин қўшиш 36 ойлик кузатувларга биноан ЗЮЛП-Х ва триглицеридлар микдорини бироз яхшилашини инobatга олмаганда қўшимча фойдали хусусиятларга эга эмас
---------------	---

Anthony A. et al. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-2267

«JELIS» тадқиқоти

Мақсад	Эйкозопентан самарадорлигини баҳолаш
Тадқиқот	эйкозопентан кислота 1800 мг + статин (n=9326) vs. плацебо + статин (n=9319)
Популяция	18645 та умумий холестерин микдори 6,5 ммолл/л ёки ундан юкори бўлган япониялик беморлар жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 4,6 йил
Натижа	Бирламчи охири нукта (тўсатдан коронар ўлим, фатал ва нефатал МИ, нестабил стенокардия, ангиопластика, стентлаш, АКШ) эйкозопентан кислота гуруҳида 2,8% (n=262) ва плацебо гуруҳида 3,5% (n=324) ни ташкил этди p=0,011. Плазмадаги ЗПЛП-Х микдори иккала гуруҳда ҳам 25% га камайди.



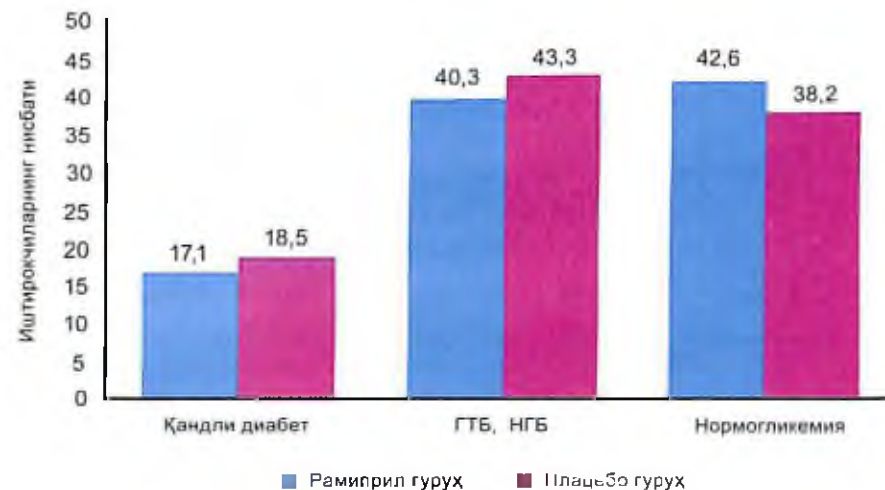
Назорат гуруҳи	9319	8931	8671	8433	8192	7958
Даво гуруҳи	9326	8929	8658	8389	8153	7924

Хулоса	Эйкозопентан ЮҚТК ҳодисаларини профилактика қилишда, айниқса нефатал коронар ҳодисаларни олдини олишда самарали даво воситаси ҳисобланади
---------------	---

Mitsuhiro Yokoyama et al. *The Lancet* 2007; 369:1090-1098.

«DREAM» тадқиқоти

Мақсад	Рамиприлни ҚД ёки ўлим ривожланишидаги самарадорлигини баҳолаш (бирламчи ва иккиламчи оқибатларни)
Тадқиқот	Рамиприл (15 мг гача) vs. плацебо
Популяция	5269 та ЮҚТК бўлмаган, аммо глюкозага толерантлиги бузилган ёки наҳорги гипергликемия ҳолати кузатиладиган беморлар жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 3,0 йил
Натижа	Бирламчи оқибатларни ривожланишида иккала гуруҳда деярли фарқ кузатилмади (рамиприл гуруҳида 18,1% ва плацебо гуруҳида 19,5%, HR 0,91; CI 95% 0,81-1,03; p=0,15). Рамиприл гуруҳидаги беморлар нормогликемия ривожланиш тенденциясига эга (HR 1,16; CI 95% 1,07-1,27; p=0,001). Тадқиқот якунида рамиприл гуруҳи гарчи ГТТ дан 2 соатдан кейин глюкоза микдорини етарлича камайтирсада (p=0,01) наҳорги гликемия бузилишларини сезиларли даражада камайтирмади (p=0,07).



Хулоса	Глюкозага толерантлиги бузилган ёки наҳорги гликемия бузилиши кузатиладиган беморларда рамиприлни 3 йил давомида қўллаш ҚД ёки ўлим ривожланишини сезиларли даражада камайтирмайди, аммо нормогликемия ривожланишига сезиларли даражада таъсир қилади
---------------	---

Scheen AJ. *N Engl J Med* 2006; 355:1551-1562.

«ACT-NOW» тадқиқоти

Мақсад	Глюкозага толерантлиги бузилган беморларда ҚД ривожланишида пиоглитазонни самарадорлигини баҳолаш
Тадқиқот	Пиоглитазон (45 мг) vs. плацебо

Популяция	602 та глюкозага толерантлиги бузилган беморлар жалб қилинди
Кузатув	Ўртача 2,4 йил
Натижа	Кузатув давомида полиглитазон гуруҳида КД 15 та беморда (5%), плацебо гуруҳида эса 50 та беморда кузатилади (16.7%). Йиллик КД билан касалланиш полиглитазон гуруҳида 2.1%, плацебо гуруҳида эса 7,6% ни ташкил этди ($p < 0,001$)



Плацебо	299	259	228	204	191	134	83	17
Полиглитазон	303	262	244	228	218	140	87	24

Хулоса	Полиглитазон билан даволаш гарчи беморларда тана вазни ортишига ва шунинг келтириб чиқаришга сабаб бўлишига қарамадан, ГТБ беморларда КД ривожланиш хавфини сезиларли даражада камайтиради
---------------	--

Ralph A et al. *N Engl J Med* 2011; 364:1104–111.

Фойдаланилган адабиётлар

1. *Abril-Ulloa V. et al.* Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies // *BMC. Public Health.* – 2014. – 14:483.
2. *Aburto N.J. et al.* Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses // *B.M.J.* – 2013. – 346:1378.
3. *Ahmadi A. et al.* Is Metabolic Syndrome Predictive of Prevalence, Extent, and Risk of Coronary Artery Disease beyond Its Components? Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcome // *An International Multicenter Registry (CONFIRM).* PLoS One. – 2015.
4. *Ahmed R.L. et al.* The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer // *Cancer.* – 2006. – 107:28–36.
5. *Ahonen T.M. et al.* «The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome» // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2012. – vol. 22. – 3:285–291.
6. *Aker S., Bantis C., Reis P., Kuhr N., Schwandt C., Grabensee B., Heering P., Ivens K.* Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – 24:2847–2851.
7. *Alberti K.G. et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation.* – 2009. – 120:1640–1645.
8. *Alberti K.G., Zimmet P.Z., Shaw J.* The metabolic syndrome – a new worldwide definition // *Lancet.* – 2005. – 366:1059–1062.
9. *Alyavi A.L., Uzokov J.K. et al.* Combined antihypertensive therapy with angiotensin receptor antagonist and calcium channel blocker in patients with metabolic syndrome // *Journal of hypertension.* – 2016. – 34:(1)-447.

10. *Alyavi A.L., Uzokov J.K.* Depressive impairments in patients with metabolic syndrome // *Clin. Card.* – 2016. – 39:4–18.
11. *Alyavi A.L., Uzokov J.K.* Efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome // *Clin. Card.* – 2016. – 39:4–18.
12. *Alyavi A.L., Uzokov J.K.* Metabolic syndrome // *Tashkent.* – 2015. – 119 p.
13. *Alyavi A.L., Uzokov J.K.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Europ. Resp. Journal.* – 2016. – 48:(60)–3776
14. *Amanda L. et al.*, Use of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Eating Plan for Diabetes Management // *Diab. Spectrum.* – 2012. – 25;(4):244–252.
15. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV: Washington DC. – American Psychiatric Association.
16. *Andreadis E.A., Agaliotis G.D., Angelopoulos E.T., Tsakanikas A.P., Chaveles I.A., Mousoulis G.P.* Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – 24(6):661–6.
17. *Angelico F., Alessandri C., Ferro D., Pignatelli P., Del Ben S., Fiorenzo S., et al.* Enhanced soluble CD40L in patients with the metabolic syndrome: relationship with *in vivo* thrombin generation // *Diabetologia.* – 2006. – 49:1169–1174.
18. *Antonelli Incalzi R., Pennazza G., Scarlata S. et al.* Comorbidity modulates noninvasive ventilation-induced changes in breath print of obstructive sleep apnea syndrome patients // *Sleep Breath.* – 2015; 19(2):623–30.
19. *Araneta M.R., Wingard D.L., Barrett-Connor E.* Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women: a high-risk non-obese population // *Diabetes Care.* – 2002. – 25:494–499.
20. *Ashwell M., Gunn P., Gibson S.* Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* – 2012. – 13:275–286.
21. *Hallado et al.* Atlas D. International Diabetes Federation. – 2000.
22. *Aune D., Norat T., Romundstad P. & Vatten L.J.* Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – 98:1066–1083.
23. *Aune D. et al.* Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Ann. Oncol.* – 2012. – 23:37–45.
24. *Azadbakht L., Mirmiran P., Esmailzadeh A. & Azizi F.* Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – 82:523–530.
25. *Azimi-Nezhad M. et al.* High Prevalence of Metabolic Syndrome in Iran in Comparison with France: What Are the Components That Explain This? // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2012.
26. *Bahia L., Aguiar L.G., Villela N., Bottino D., Godoy-Matos A.F., Geloneze B., et al.* Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome // *Clin. Sci.* – 2006. – 61:433–440.
27. *Baik I., Lee M., Jun N. R., Lee J. Y. & Shin C.* A healthy dietary pattern consisting of a variety of food choices is inversely associated with the development of metabolic syndrome // *Nutr. Res. Pract.* – 2013. – 7:233–241.
28. *Baldwin W., McRae S., Marek G., Wymer D., Pannu V., Baylis C., Johnson R.J., Sautin Y.Y.* Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome // *Diabetes.* – 2011. – 60:1258–1269.
29. *Balkau B., Charles M.A.* Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // *Diabet. Med.* – 1999. – 16:442–443.
30. *Basu R., Singh R.J., Basu A., Chittilapilly E.G., Johnson C.M., Toffolo G., Cobelli C., Rizza R.A.* Splanchnic cortisol production occurs in humans evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11- β hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) type 1 pathway // *Diabetes.* – 2004. – 53:2051–2059.
31. *Barr S.I.* Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? // *J. Nutr.* – 2003. – 133:245–248.
32. *Bauersachs J., Bouloumiè A., Mülsch A., Wiemer G., Fleming I., Busse R.* Vasodilator dysfunction in aged spontaneously hypertensive rats: changes in NO synthase III and soluble guanylyl cyclase expression and in superoxide anion production // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – 37:772–779.
33. *Beddhu S., Kimmel P.L., Ramkumar N., Cheung A.K.* Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results From the

- Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – 46:577–586.
34. *Beltran-Sanchez H., Harhay M.O., Harhay M.M., McElligott S.* Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – 62:697–703.
 35. *Beltowski J., Wojcicka G., Marciniak A., Jamroz A.* Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension // *Life Sci.* – 2004. – 74:2987–3000.
 36. *Bernberg E., Ulleryd M.A., Johansson M.E., Bergström G.M.* Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE-mice // *Atherosclerosis.* – 2012. – 221:359–365.
 37. *Bertin E., Nguyen P., Guenounou M., Durlach V., Potron G., Leutenegger M.* Plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients // *Diabetes Metab.* – 2000. – 26:178–182.
 38. *Beydoun M.A. et al.* Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – 87:1914–1925.
 39. *Bianchi C., Penno G., Malloggi L., Barontini R., Corfini M., Giovannitti M. G., et al.* Non-traditional markers of atherosclerosis potentiate the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – 18:31–38.
 40. *Bianchi C., Penno G., Daniele G., Benzi L., Del Prato S., Miccoli R.* Optimizing management of metabolic syndrome to reduce risk: focus on life-style // *Intern. Emerg. Med.* – 2008. – 3:87–98.
 41. *Blahe M.J., Bansal S., Rouf R., Golden S.H., Blumenthal R.S., and De Filippis A.P.* «A practical «ABCDE» approach to the metabolic syndrome» // *Mayo Clinic. Proceedings.* – 2008. – vol. 83. – 8: 932–943.
 42. *Blake G., Ridker P.* Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction // *J. Intern. Med.* – 2002. – 252:283–294.
 43. *Blüher M., Fasshauer M., Tönjes A., Kratzsch J., Schön M., Paschke R.* Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – 113:534–537.
 44. *Boden G.* Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance // *Endocrinol. Metab. Clinics. North Amer.* – 2001. – 30:801–815.
 45. *Bogardus C., Lillioja S., Mott D.M., Hollenbeck C., Reaven G.* Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man // *Am. J. Physiol.* – 1985. – 248:286–291.
 46. *Bonferroni C.E.* Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità, Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze. – 1936.
 47. *Bowers K., Albanes D., Limburg P., et al.* A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – 164:652–664.
 48. *Brochu M., Tchernof A., Dionne I.J., Sites C.K., Eltabbakh G.H., Sims E.A., Poehlman E.T.* What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – 86:1020–1025.
 49. *Calton E.K., James A.P., Pannu P.K. & Soares M.J.* Certain dietary patterns are beneficial for the metabolic syndrome: reviewing the evidence // *Nutr. Res.* – 2014. – 34:559–568.
 50. *Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2004. – 33:351–375.
 51. Canadian Dairy Information Center. Global Consumption of Dairy Products. – 2013.
 52. *Cao Y., Yang T., Yu S., Sun G., Gu C., and Yi D.* «Relationships of adiponectin with markers of systemic inflammation and insulin resistance in infants undergoing open cardiac surgery» // *Mediators of Inflammation.* – 2013. – 6.
 53. *Cartier A., Lemieux I., Alméras N., Tremblay A., Bergeron J., Després J.P.* Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – 93:1931–1938.
 54. *Cheng H., Huang J.W., Chiang C.K., Yen C.J., Hung K.Y., Wu K.D.* Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly // *JECM.* – 2012. – 97:1268–1276.
 55. *Chen H., Tan C.* Prediction of type-2 diabetes based on several element levels in blood and chemometrics // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2012. – 147:67–74.

56. Chen H., Zhang L., Li X. et al. «Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes» // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2013. – vol. 138:445–454.
57. Chen J., Muntner P., Hamm L., Fonseca V., Batuman V., Whelton P.K., et al. Insulin resistance and chronic kidney disease in nondiabetic US adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – 14:469–477.
58. Chen J., Muntner P., Hamm L.L., Jones D.W., Batuman V., Fonseca V., et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults // *Ann. Int. Med.* – 2004. – 140:167–74.
59. Chen M., Pan A., Malik V.S. & Hu F.B. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – 96:735–747.
60. Chen S., Chen Y., Liu X., Li M., Wu B., Li Y., et al. Association of Insulin Resistance with Chronic Kidney Disease in Non-diabetic Subjects with Normal Weight. *PLoS One*. – 2003. – 8:74058.
61. Chen S., Liu H., Liu X., Li Y., Li M., Liang Y., et al. Central obesity, C-reactive protein and chronic kidney disease: a community-based cross-sectional study in southern China // *Kidney Blood Press.* – 2013. – 37: 392–401.
62. Chiu K.C., Chu A., Go V.L. & Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – 79:820–825.
63. Choi K.M., Lee K.W., Kim H.Y., Seo J.A., Kim S.G., Kim N.H., Choi D.S., Baik S.H. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women // *Metabolism*. – 2005. – 54:1510–1514.
64. Chu P., Gotink R.A., Yeh G.Y., et al. The effectiveness of yoga in modifying risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. J. Prev. Cardiol.* -2016;23(3):291–307.
65. Cirillo M., Anastasio P., De Santo N.G. Relationship of gender, age and body mass index to errors in predicting kidney function // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – 20:1791–1798.
66. Colangelo L.A., Gapstur S.M., Gann P.H., Dyer A.R., Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. -11:385–391.
67. Collino M. High dietary fructose intake: sweet or bitter life? // *World J. Diabetes.* – 2011. – 2:77–81.
68. Cooper C., Sommerlad A., Lyketsos C.G. et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 2015; 172(4):323–34.
69. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – 41:1–12.
70. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.C., Briggs J.P., Eggers P.W., Lacher D.A., et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – 16:180–188.
71. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* – 2008. – 29:777–822.
72. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2015; 23(11):1955–1965.
73. Crichton G.E., Bryan J., Buckley J. & Murphy K.J. Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues // *Obes. Rev.* – 2011. – 12:190–201.
74. Damiao R., Castro T. G., Cardoso M.A., Gimeno S.G. & Ferreira S.R. Dietary intakes associated with metabolic syndrome in a cohort of Japanese ancestry // *Br. J. Nutr.* – 2006. – 96:532–538.
75. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes // *Trends Immunol.* – 2004. – 25:4–7.
76. Day C. Metabolic syndrome or what you will: definitions and epidemiology // *Diabetes and Vascular Disease Research.* – 2007; 4(1):32–38.
77. Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating β -blockers // *J. Clin. Hypertens.* – 2011. – 13:52–9.
78. Del Brutto O.H., Mera R.M., Montalván M. et al. «Cardiovascular health status and metabolic syndrome in Ecuadorian natives/mestizos aged 40 years or more with and without stroke and ischemic heart disease—an Atahualpa project case-control nested study» // *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases.* – 2014. – vol. 23. – 4:643–648.
79. Del Gobbo L.C. et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – 98:160–173.

80. *De Munter W., van der Kraan P.M., van den Berg W.B., van Lent P.L.* High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? // *Rheumatology*. – 2016;55(1):16–24.
81. *De Oliveira Otto M.C., Alonso A., Lee D.H., Delclos G.L., Bertoni A.G., Jiang R., Lima J.A., Symanski E., Jacobs D.R., Nettleton J.A.* Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease // *J. Nutr.* – 2012. – 142:526–533.
82. *De Oliveira E.P., McLellan K.C., Vaz de Arruda Silveira L. & Burini R. C.* Dietary factors associated with metabolic syndrome in Brazilian adults // *Nutr. J.* – 2012. – 11:13.
83. *Després J.P.* Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? // *Can J Cardiol.* – 2012;28(6):642–52.
84. *Dialysis and Transplant Association — European Renal Association.* – 2007. – 22:1100–1106.
85. *Ding Y., Li S., Ma R.L. et al.* «Association of homeostasis model assessment of insulin resistance, adiponectin, and low-grade inflammation with the course of the metabolic syndrome» // *Clinical Biochemistry*. – 2015. – vol. 48. – 7–8:503–507.
86. *Dolan L.C., Potter S.M., Burdock G.A.* Evidence-based review on the effect of normal dietary consumption of fructose on blood lipids and body weight of overweight and obese individuals // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2010. – 50:889–918.
87. *Dong J.Y., Zhang L., He K. & Qin L.Q.* Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – 127:23–31.
88. *Dugan C.E. & Fernandez M.L.* Effects of dairy on metabolic syndrome parameters: a review // *Yale J. Biol. Med.* – 2014. – 87:135–147.
89. *Dunkley A.J. et al.* Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – 14:616–625.
90. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. – 2005. – 365:1415–1428.
91. *Egger M., Davey Smith G., Schneider M. & Minder C.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *B.M.J.* – 1997. – 315:629–634.
92. *Eglit T., Lember M., Ringmets I., and Rajasalu T.* «Gender differences in serum high-molecular-weight adiponectin levels in metabolic syndrome» // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – vol. 168. – 3:385–391.
93. *Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H., Ford E., Ganda O.P., Handelsman Y., Hellman R., Jellinger P.S., Kendall D., Krauss R.M., Neufeld N.D., Petak S.M., Rodbard H.W., Seibel J.A., Smith D.A., Wilson P.W.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome // *Endocr. Pract.* – 2003. – 9:237–252.
94. *El-Aty M.A., Mabry R., Morsi M., Al-Lawati J., Al-Riyami A., El-Sayed M.* Metabolic Syndrome and Its Components: Secondary analysis of the World Health Survey, Oman // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* – 2014. – 14:460–467.
95. *Elwood P.C., Pickering J.E. & Fehily A.M.* Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2007. – 61:695–698.
96. *Engström G., Gerhardsson de Verdier M., Roloff J., Nilsson P.M., Lohmander L.S.* C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2009; 17(2):168–173.
97. *Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A. & Giugliano D.* Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care*. – 2012. – 35:2402–2411.
98. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* // *J.A.M.A.* – 2001. – 285:2486–2497.
99. *Feldman R.D., Anderson T.J., Touyz R.M.* Metabolic Syndrome Sinkholes: What to Do When Occam's Razor Gets Blunted // *Can. J. Cardiol.* – 2015; 31(5):601–4.
100. *Feng Y., Hong X., Li Z., Zhang W., Jin D., Liu X., Zhang Y., Hu F.B., Wei L.J., Zang T., Xu X.* Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – 14:2089–2098.
101. *Fernández-Real J., Broch M., Vendrell Cristóbal Richart J., Ricart W.* Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – 85:1334–1339.

102. *Fernandez-Real J., Pickup J.* Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2012. – 55:273–278.
103. *Festa A, D'Agostino R, Jr, Howard G, et al.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation*. – 2000. – 102:42–7.
104. *Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C. & Liu S.* Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults // *Diabetes Care*. – 2005. – 28:1228–1230.
105. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. – 2002. – 287: 356–359.
106. *Ford E.S., Li C., Zhao G.* Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US // *J. Diabetes*. – 2010. – 2:180–193.
107. *Ford E.S.* Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence // *Diabetes Care*. – 2005. – 28:1769–1778.
108. *Ford E.S.* The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study // *Atherosclerosis*. – 2004. – 173:309–314.
109. *Fumeron F. et al.* Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) // *Diabetes Care*. – 2011. – 34:813–817.
110. *Funahashi Yasuhiro et al.* Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models // *Cancer Sci*. – 2014. – 05(10):1334–1342.
111. *Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D., Cooksey R.C., Gabrielsen D., Adams T.D., Hunt S.C., Hopkins P.N., Cefalu W.T., McClain D.A.* Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity // *J. Clin. Invest*. – 2012. – 122:3529–3540.
112. *Gadonski G., LaMarca B.B.D., Sullivan E., Bennett W., Chandler D., Granger J.P.* Hypertension Produced by Reductions in Uterine Perfusion in the Pregnant Rat Role of Interleukin 6 // *Hypertension*. – 2006. – 48:711–716.
113. *Gale E.A.* Should we dump the metabolic syndrome? Yes // *B.M.J.* – 2008. – 336:640.
114. *Ge K.* The transition of Chinese dietary guidelines and food guide pagoda // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. – 2011. – 20:439–446.
115. *Ginsberg HN:* Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Inves* 2000, 106: 453–458.
116. *Gluba A., Mikhailidis D., Lip G.Y.H., Hannam S., Rysz J., Banach M.* Metabolic syndrome and renal disease // *Inter. J. Cardiol*. – 2013. – 164:41–50.
117. *Goyenechea E., Parra D., Martínez J.* Impact of interleukin 6–174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight // *Metab. Clin. Exp*. – 2007. – 56:1643–1648.
118. *Greenland S. & Longnecker M.P.* Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis // *Am. J. Epidemiol*. – 1992. – 135:1301–1309.
119. *Gremese E., Ferraccioli G.* The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev*. – 2011. – 10:582–589.
120. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al.*, «Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement» // *Current Opinion in Cardiology*. – 2006. – vol. 21. – 1:1–6.
121. *Grundy S.M.* «Metabolic syndrome pandemic» // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – vol. 28. – 4:629–636.
122. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Spertus J.A., Costa F.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. – 2005. – 112:2735–2752.
123. *Gupta R.* Trends in hypertension epidemiology in India // *J. Hum. Hyper*. – 2004. – 18:73–78
124. *Gyawali P., Takanche J.S., Shrestha R.K., Bhattarai P., Khanal K., Risal P., et al.* Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome // *Diabetes Metab. J*. – 2015. – 39:66–73.
125. *Haffner S.M., Kennedy E., Gonzalez C., Stern M.P., and Miettinen H.* «A prospective analysis of the homa model: the mexico city diabetes study» // *Diabetes Care*. -1996. – vol. 19. – 10: 1138–1141.

126. *Hall J.E., Brands M.W., Hildebrandt D.A., Kuo J., Fitzgerald S.* Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2000. – 33:605–618.
127. *Han L.L., Wang Y.X., Li J., Zhang X.L., Bian C., Wang H., Du S., Suo L.N.* Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey // *Mol. Nutr. Food. Res.* – 2014. -58:2189–2195.
128. *Hayakawa H., Raij L.* Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension // *Hypertension.* -1998. – 31:266–270.
129. *Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitz W.I.* Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin // *J. Clin. Invest.* – 1997. – 100:270–278.
130. *Herder C., Ouwens D.M., Carstensen M. et al.* «Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 Study» // *European Journal of Endocrinology.* – 2015. – vol. 172. – 4: 423–432.
131. *Heresi G.A., AYTEKIN M., Hammel J.P., Wang S., Chatterjee S., Dweik R.A.* Plasma interleukin-6 adds prognostic information in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2014. -43:912–914.
132. *Hermida et al.* Influence of Time of Day of Blood Pressure–Lowering Treatment on Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2011. -34:1270–1276.
133. *Higgins J.P., Thompson S.G.* Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // *Stat. Med.* – 2002. – 21:1539–1558.
134. *Hollman G., Kristenson M.* The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population–Mainly a function of overweight? // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2008. – 7:21–26.
135. *Hosseinpour-Niazi S., Mirmiran P., Ejtahed H., Nakhoda K. & Azizi F.* Food groups, inflammatory markers and the metabolic syndrome in adults // *Iran J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – 15:340–351.
136. *Hotamisligil G.S. et al.* Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein // *Science.* – 1996. – 22:274(5291):1377–9.
137. *Hubler M.J., Kennedy A.J.* Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells // *J. Nutr. Biochem.* -2016;34:1–7. 10.
138. *Hu D., Huang J., Wang Y., Zhang D. & Qu Y.* Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24, 460–469 (2014).
139. *Hu F.B., Meigs J.B., Li T.Y., Rifai N., Manson J.E.* Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women // *Diabetes.* – 2004. – 53:693–700.
140. *Inoue M., Noda M., Kurahashi N., et al.* Japan Public Health Center-based Prospective Study Group Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2009. – 18:240–247.
141. *Iwanaga S., Sakano N., Taketa K., Takahashi N, Wang DH, Takahashi H., Kubo M., Miyatake N., Ogino K.* Comparison of serum ferritin and oxidative stress biomarkers between Japanese workers with and without metabolic syndrome // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2014. – 8:201–298.
142. *Jacobi A., Rustenbach S.J., Augustin M.* Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis // *Int. J. Dermatol.* – 2016; 55(3):296–302.
143. *Jacome-Sosa M.M., Parks E.J.* Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2014; 25(3):213–20.
144. *Jafri H., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H.* Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – 55:2846–2854.
145. *Jeon Y.J., Jung I.A., Kim S.H., Cho W.K., Jeong S.H., Cho K.S., Park S.H., Jung M.H., Suh B.K.* Serum ferritin level is higher in male adolescents with obesity: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010 // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2013. – 18:141–147.
146. *Juge-Aubry C.E., Henrichot E., McEwen C.A.* Adipose tissue: a regulator of inflammation // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – 19:547–566.
147. *Kahn R.* Metabolic syndrome--what is the clinical usefulness? // *Lancet.* – 2008. – 371:1892-1893.
148. *Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S.* Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2002. – 11(S8):S732–737.
149. *Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G.* Metabolic syndrome: definitions and controversies // *B.M.C. Med.* – 2011. – 9:48.
150. *Katz M.J., Lipton R.B., Hall C.B., Zimmerman M.E., Sanders A.E., Verghese J., et al.* Age-specific and sex-specific prevalence and

- incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: a report from the Einstein Aging Study // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 2012. – 26:335–343.
151. *Kaur J.* A comprehensive review on metabolic syndrome // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014. – 94:31–62.
 152. *Kearney, P. M. et al.* Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data // *Lancet.* – 2005. – 365(9455):217–223.
 153. *Khosravi-Boroujeni H., Sarrafzadegan N., Mohammadifard N., Alikhasi H., Sajjadi F., Asgari S., et al.* Consumption of sugar-sweetened beverages in relation to the metabolic syndrome among Iranian adults // *Obes. Facts.* – 2012. – 5:527–537.
 154. *Kimm H., Lee S.W., Lee H.S., et al.* «Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin» // *Circulation Journal.* – 2010. – vol. 74. – 5: 931–937.
 155. *Kim Y., Kim Y., Cho Y., Kim D., Ahn S., Lee J., Chanda D., Shong M., Lee C., Choi H.* Metformin ameliorates IL-6-induced hepatic insulin resistance via induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner (SHP) in mouse models // *Diabetologia.* – 2012. – 55:1482–1494.
 156. *Koh S.B., Park J.K., Yoon J.H. et al.* «Preliminary report: a serious link between adiponectin levels and metabolic syndrome in a Korean nondiabetic population» // *Metabolism: Clinical. and Experimental.* – 2010. – vol. 59. – 3: 333–337.
 157. *Koh S.B., Yoon J., Kim J.Y. et al.* «Relationships between serum adiponectin with metabolic syndrome and components of metabolic syndrome in non-diabetic Koreans: Arirang study» // *Yonsei Medical Journal.* – 2011. – vol. 52. – 2:234–241.
 158. *Kuk J.L., Ardern C.I.* Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? // *Diabetes Care.* – 2009. – 32:2297–2299.
 159. *Kwon H.T. et al.* Milk intake and its association with metabolic syndrome in Korean: analysis of the third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III) // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – 25:1473–1479.
 160. *Lakka T.A., Laaksonen D.E., Lakka H.M., Männikkö N., Niskanen L. K., Rauramaa R., et al.* Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – 35:1279–1286.
 161. *Lamarche B.* Review of the effect of dairy products on non-lipid risk factors for cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2008. – 27:741–746.
 162. *Landsberg L., Krieger D.R.* Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system // *Am. J. Hypertens.* – 1989. – 2:125–132.
 163. *Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A.* Global burden of blood-pressure-related disease // *International Society of Hypertension.* – 2008.
 164. *Lawlor D.A., Ebrahim S., Timpson N. & Davey Smith G.* Avoiding milk is associated with a reduced risk of insulin resistance and the metabolic syndrome: findings from the British Women's Heart and Health Study // *Diabet. Med.* – 2005. – 22:808–811.
 165. *Lear S.A., Humphries K.H., Kohli S., Birmingham C.L.* The use of BMI and waist circumference as surrogates of body fat differs by ethnicity // *Obesity (Silver Spring).* – 2007. – 15:2817–2824.
 166. *Lebovitz H.E.* Insulin resistance: Definition and consequences // *Exper. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. – 109:135–148.
 167. *Lee A., Jang H.B., Ra M. et al.* «Prediction of future risk of insulin resistance and metabolic syndrome based on Korean boy's metabolite profiling» // *Obesity Research & Clinical Practice.* – 2015. – vol. 9. – 4:336–345.
 168. *Lee C.M., Huxley R.R., Woodward M., Zimmet P., Shaw J., Cho N.H., Kim H.R., Viali S., Tominaga M., Vistisen D., Borch-Johnsen K., Colagiuri S.* Comparisons of metabolic syndrome definitions in four populations of the Asia-Pacific region // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2008. – 6:37–46.
 169. *Lee H.J., Jang H.B., Park J.E., Park K.H., Kang J.H., Park S.I., Song J.* Relationship between Serum Levels of Body Iron Parameters and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Korean Children // *Osong Public Health Res. Perspect.* – 2014. – 5:204–210.
 170. *Lee J.E., Choi S.Y., Huh W., Kim Y.G., Kim D.J., Oh H.Y.* Metabolic syndrome, C-reactive protein, and chronic kidney disease in nondiabetic, nonhypertensive adults // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – 20:1189–94.
 171. *Levey A.S., Bosch J.P., Breyer L.J., Greene T., Rogers N., Roth D.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – 130:461–470.

172. Liao M.T., Sung C.C., Hung K.C., Wu C.C., Lo L., Lu K.C. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – 691369:1–12.
173. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* – 2002. – 105:1135–1143.
174. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – 151:65–94.
175. Lin Q.H., Xu L., Huang T., Lin Q.X., Xu Z.J. Correlation between metabolic syndrome and serum ferritin in aged patients // *Modern Practical Medicine.* – 2010. – 22:630–632.
176. Liu S. et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women // *Diabetes Care.* – 2005. – 28:2926–2932.
177. Li Y., Cai L., Jiang R.J., Tang Y.R. Serum ferritin and metabolic syndrome // *Chin. J. Lab. Diagn.* – 2006. – 10:1331–1333.
178. Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – 17:81–85.
179. Lopes H.F., Egan B.M. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2006. – 87:538–547.
180. López-Jaramillo P., Gómez-Arbeláez D., López-López J. et al. «The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes» // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* – 2014. – vol. 18. – 1:37–45.
181. Lorenzo C., Serrano-Rios M., Martinez-Larrad M.T., Gonzalez-Sanchez J.L., Seclen S., Villena A., Gonzalez-Villalpando C., Williams K., Haffner S.M. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects // *Diabetes Care.* – 2006. – 29:685–691.
182. Losina E., Paltiel A. D., Weinstein A. M., et al. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States impact of extending indications for total knee arthroplasty // *Arthritis Care & Research.* – 2015; 67(2):203–215.
183. Louie J.C. et al. Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – 23:816–821.
184. Louie J.C., Flood V.M., Hector D.J., Rangan A.M. & Gill T.P. Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies // *Obes. Rev.* – 2011. – 12:582–592.
185. Lucove J., Vupputuri S., Heiss G., North K., Russell M. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study // *Am. J. Kid. Dis.* – 2008.
186. Lumeng C.N. Innate immune activation in obesity // *Mol. Aspects Med.* – 2013; 34(1):12–29.
187. Luscher T., Vanhoutte P. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension.* – 1986. – 8:344–348.
188. Lutsey P.L., Steffen L.M. & Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Circulation.* – 2008. – 117:754–761.
189. Maggi S., Noale M., Gallina P., Bianchi D., Marzari C., Limongi F., Crepaldi G. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2006. – 61:505–510.
190. Malik V.S., Popkin B.M., Bray G.A., Despres J.P., Willett W.C., Hu F.B. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care.* – 2010. – 33:2477–2483.
191. Mancina G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F., Giannattasio C., Trevano F.Q., Grassi G., Zanchetti A., Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertension.* – 2007. – 49:40–47.
192. Martínez-Martínez E., Jurado-López R., Cervantes-Escalera P., Cachofeiro V., Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity // *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* – 2014. – 18:3–14.
193. Matsubara T., Mita A., Minami K., Hosooka T., Kitazawa S., Takahashi K., Tamori Y., Yokoi N., Watanabe M., Matsuo E. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue // *Cell. Metab.* – 2012. – 15:38–50.

194. *Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., and Turner R.C.* «Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man» // *Diabetologia*. – 1985. – vol. 28. – 7: 412–419.
195. *Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.* Homeostasis model assessment: Insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // *Diabetologia*. – 1985. – 28:412–419.
196. *Maury E., Brichard S.M.* Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2010. – 314:1–16.
197. *McGill H.C. McMahan C.A., Herderick E.E., Malcom G.T., Tracy R.E., Strong J.P.* Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – 72:1307–1315.
198. *Mendis S., Davis S., Norrving B.* Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease // *Stroke*. – 2015. – 46:121–122.
199. *Mendonca F.M., de Sousa F.R., Barbosa A.L., Martins S.C., Araujo R.L., Soares R., Abreu C.* Metabolic syndrome and risk of cancer: which link // *Metabolism*. – 2015. – 64:182–189.
200. *Mennen L.I. et al.* Possible protective effect of bread and dairy products on the risk of the metabolic syndrome // *Nutr. Res.* – 2000. – 20:335–347.
201. *Michael J. et al.* Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children – 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland // *Hypertension*. – 1987. – 10:1:115–121.
201. *Miller P.E., Alexander D.D. & Perez V.* Effects of whey protein and resistance exercise on body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2014. – 33:163–175.
202. *Mills C.D., Thomas A.C., Lenz L.L., Munder M.* Macrophage: SHIP of immunity // *Front. Immunol.* – 2014. – 5:620.
203. *Ming J., Xu S., Yang C., Gao B., Wan Y., Xing Y., et al.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease in general Chinese adults: results from the 2007–08 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – 430:115–120.
204. *Modan M., Halkin H.* Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension // *Diabetes Care*. – 1991. – 14:470–487.
205. *Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W.* Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ // *Int. J. Obes. Metab. Disord.* – 1998. – 22:1145–1158.
206. *Moller D.E., Kaufman K.D.* Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective // *Annu. Rev. Med.* – 2005. – 56:45–62.
207. *Monami M., Marchionni N., Masotti G., Mannucci E.* IDF and ATP-III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – 9:350–353.
208. *Moreira M.C., da Silva E.F., Silveira L.L., de Paiva Y.B., de Castro C.H., Freiria-Oliveira A.H., et al.* High sodium intake during postnatal phases induces an increase in arterial blood pressure in adult rats // *Br. J. Nutr.* – 2007. – 112:1923–1932.
209. *Moreira G.C., Cipullo J.P., Ciorlia LAS, Cesarino C.B., Vilela-Martin J.F.* Prevalence of Metabolic Syndrome: Association with Risk Factors and Cardiovascular Complications in an Urban Population // *PLoS One*. – 2014. – 9: 105056.
210. *Morigny P., Houssier M., Mouisel E. et al.* Adipocyte lipolysis and insulin resistance // *Biochimie*. – 2016; 125:259–66.
211. *Mosley M.A., Andrade F.C., Aradillas-Garcia C. & Teran-Garcia M.* Consumption of Dairy and Metabolic Syndrome Risk in a Convenient Sample of Mexican College Applicants // *Food and Nutrition Sciences*. – 2013. – 4:56.
212. *Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Poirier P., et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – 56:1113–1132.
213. *Muntner P., Hamm L.L., Kusek J.W., Chen J., Whelton P.K., He J.* The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – 140:9–17.
214. *Nakatochi M., Miyata S., Tanimura D. et al.* «The ratio of adiponectin to homeostasis model assessment of insulin resistance is a powerful index of each component of metabolic syndrome in an aged Japanese population: results from the KING Study» // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2011. – vol. 92. – 3:61–65.

215. *Nashar K., Egan B.M.* Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2014. – 7:421–435.
216. *Nicolucci A.* Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes // *Acta Diabetol.* – 2010. – 47:87–95.
217. *Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M. & Grodsky G.M.* Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin // *Science.* – 1980. – 209:823–825.
218. *Ohashi K., Yuasa D., Shibata R., Murohara T., and Ouchi N.* «Adiponectin as a target in obesity-related inflammatory state» // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets.* – 2015. – vol. 15. – 2:145–150.
219. *Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Watanabe N., Minami N., Kato J. et al.* Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality: The Ohasama Study // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – 10:1201–1207.
220. *Ohlson L.O., Larsson B., Svardsudd K., Welin L., Eriksson H., Wilhelmsen L., Bjorntorp P., Tibblin G.* The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913 // *Diabetes.* – 1985. – 34:1055-1058.
221. *Onakpoya I.J., Perry R., Zhang J. & Ernst E.* Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials // *Nutr. Rev.* -2011. – 69:335–343.
222. *Orsini N., Bellocco R. & Greenland S.* Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J* 6, 40–57 (2006).
223. *Orsini N., Li R., Wolk A., Khudyakov P. & Spiegelman D.* Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software // *Am. J. Epidemiol.* -2012. – 175:66–73.
224. *Pajunen P., Rissanen H., Harkanen T., Jula A., Reunanen A., Salomaa V.* The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study // *Diabetes Metab.* – 2010. – 36:395–401.
225. *Pal S., Ellis V.* The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals // *Obesity.* – 2010. – 18;7:1354–1359.
226. *Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B, Benetos A, Guize L.* The metabolic syndrome: similar deleterious impact on all-cause mortality in hypertensive and normotensive subjects // *J Hypertens.* – 2008. – 26:1223–8.
227. *Parker J, Rubin KH, Erath S, Wojslawowicz JC, Buskirk AA.* Peer relationships and developmental psychopathology // *New York: Wiley.* – 2006. – 419–493.
228. *Pedersen B.* IL-6 signalling in exercise and disease // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007. -35:1295–1297.
229. *Pereira M.A. et al.* Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study // *JAMA.* – 2002. – 287:2081–2089.
230. *Pickup J., Mattock M., Chusney G., Burt D.* NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X // *Diabetologia.* – 1997. – 40:1286–1292.
231. *Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D, Cuccurullo F.* Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients // *Am J Hypertens.* – 2009. – 22:842–847.
232. *Pini M., Castellanos K.J., Rhodes D.H., Fantuzzi G.* Obesity and IL-6 interact in modulating the response to endotoxemia in mice // *Cytokine.* – 2013. – 61:71–77.
233. *Radon J, Oliva MR, Tarmas C, Giner V, Choves J, Iradia A, Saez GT.* Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension // *Hypertension.* – 2003. – 41: 1096–1101.
234. *Rahmouni K.* Leptin-induced sympathetic nerve activation: signaling mechanisms and cardiovascular consequences in obesity // *Curr. Hypertens. Rev.* – 2010. – 6:104–209.
235. *Rajpathak S.N., Wylie-Rosett J., Gunter M.J., Negassa A., Kabat G.C., Rohan T.E., Crandall J.* Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – 11:472–479.
236. *Rao M., Guo D., Perianayagam M.C., Tighiouart H., Jaber B.L., Pereira B.J., Balakrishnan V.S.* Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – 45:324–333.
237. *Reaven G.M.* Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – 37:1595–1607.

238. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition // *Annu. Rev. Med.* – 1993. – 44:121–131.
239. *Rehrig S.T.* Surgical Management of Metabolic Syndrome Related to Morbid Obesity // *Prim Care.* – 2016;43(1):145–158.
240. *Rehnan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zvahlen M.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // *Lancet.* – 2008. – 371:569–578.
241. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2003. – 26:5–20.
242. *Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.* C- Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – 342:836–843.
243. *Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D.* Salt-sensitive hypertension—update on novel findings // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – 22:992–995.
244. *Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A., Greemberg L., Shapira Y., Douvdevani A., Gelman S.* Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients // *Obesity Res.* – 2000. – 8:673–675.
245. *Rose A.J., Berlowitz D.R., Manze M. et al.* Intensifying therapy for hypertension despite suboptimal adherence // *Hypertension.* – 2009. – 54:524–529.
246. *Rose AJ, Shimada SL, Rothendler JA, et al.* The accuracy of clinician perceptions of «usual» blood pressure control // *J Gen Intern Med.* -2008.-23:180–183.
247. *Ruidavets J.B. et al.* High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome // *J. Epidemiol. Community Health.* -2007. – 61:810–817.
248. *Russo A., Autelitano M., Bisanti L.* Metabolic syndrome and cancer risk // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – 44:293–297.
249. *Ruxton C.H., Gardner E.J., McNulty H.M.* Is sugar consumption detrimental to health? A review of the evidence 1995–2006 // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2010. – 50:1–19.
250. *Sadeghi M. et al.* Cheese consumption in relation to cardiovascular risk factors among Iranian adults- IHHP Study // *Nutr. Res. Pract.* – 2014. – 8:336–341.
251. *Saely C.H., Rein P. & Drexel H.* The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes: experiences with the new diagnostic criteria from the International Diabetes Federation // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – 39:642–650.
252. *Salazar M.R., Carbajal H.A., Espeche W.G., Dulbecco C.A., Aizpurúa M., Marillet A.G., et al.* Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2011. – 8:109–116.
253. *Samara A. et al.* Dairy product consumption, calcium intakes, and metabolic syndrome-related factors over 5 years in the STANISLAS study // *Nutrition.* – 2013. – 29:519–524.
254. *Sampey B.P., Vanhoose A.M., Winfield H.M., Freerman A.J., Muehlbauer M.J., Fueger P.T., Newgard C.B., Makowski L.* Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet // *Obesity.* – 2011. – 19:1109–1117.
255. *Sattar N., McConnachie A., Shaper A.G. et al.* «Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies» // *The Lancet.* -2008. – vol. 371. – 9628:1927–1935.
256. *Saisho Y., Hirose H., Roberts R., Abe T., Kawabe H., and Itoh H.* «C-reactive protein, high-molecular-weight adiponectin and development of metabolic syndrome in the Japanese general population: a longitudinal cohort study» // *PLoS ONE.* – 2013. – vol. 8. – 9:73430.
257. *Sayers M.H., English G., Finch C.* Capacity of the store-regulator in maintaining iron balance // *Am. J. Hematol.* – 1994. – 47:194–197.
258. *Schillaci G. et al.* Prognostic Value of the Metabolic Syndrome in Essential Hypertension // *Journal of the American College of Cardiology.* -2003.12.049:1817-1823.
259. *Schmidt A.M.* Insulin resistance and metabolic syndrome: mechanisms and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – 32:1753.
260. *Scott R., Donoghoe M., Watts G.F., O'Brien R., Pardy C., Taskinen M.R., Davis T., Colman P.G., Manning P., Fulcher G., Keech A.C.* FIELD Study Investigators. Impact of metabolic syndrome and its components on cardiovascular disease event rates in 4900 patients with type 2 diabetes assigned to placebo in the FIELD randomised trial // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2011. – 10:102.
261. *Segura B., Jurado M.A., Freixenet N., Albuin C., Muniesa J., Junqué C.* Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome // *Neurosci. Lett.* – 2009. – 462:49–53.
262. *Seino Y., Hirose H., Saito I., and Itoh H.* «High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin

- resistance and metabolic syndrome in Japanese men» // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2007. – vol. 56. – 11:1493–1499.
263. *Sekine S., Ito K., Watanabe H., Nakano T., Moriya K., Shintani Y., Fujie H., Tsutsumi T., Miyoshi H., Fujinaga H., Shinzawa S., Koike K., Horie T.* Mitochondrial iron accumulation exacerbates hepatic toxicity caused by hepatitis C virus core protein // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2015. – 282:237–243.
264. *Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.* Chronic leptin infusion increases arterial pressure // *Hypertension*. – 1998. – 31: 409–414.
265. *Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116:3015–3025.
266. *Shin A., Lim S.Y., Sung J., Shin H.R. & Kim J.* Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2009. – 109:633–640.
267. *Shin H., Yoon Y.S., Lee Y., Kim C.I. & Oh S.W.* Dairy product intake is inversely associated with metabolic syndrome in Korean adults: Anseong and Ansan cohort of the Korean Genome and Epidemiology Study // *J. Korean Med. Sci.* – 2013. – 28:1482–1488.
268. *Siervo M., Harrison S., Jagger C. et al.* Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis // *J. Alzheimers Dis.* – 2014; – 41(1):151–61.
269. *Simmons D., Thompson C.F.* Prevalence of the metabolic syndrome among adult New Zealanders of Polynesian and European descent // *Diabetes Care*. – 2004. – 27:3002–3004.
270. *Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A., Colagiuri S., Tuomilehto J., Qiao Q., Ramachandran A., Tajima N., Brajkovich Mirchov I., Ben-Nakhi A., Reaven G., Hama Sambo B., Mendis S., Roglic G.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation // *Diabetologia*. – 2010. – 53:600–605.
271. *Sinaiko A.R., Jacobs D.R., Steinberger J., Moran A., Luepker R., Rocchini A.P., Prineas R.J.* Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors // *J. Pediatr.* – 2001. – 139:700–707.
272. *Singh A.K., Kari J.A.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2013; – 22:198–203.
273. *Singh B., Arora S., Goswami B., and Mallika V.* «Metabolic syndrome: a review of emerging markers and management» // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2009. – vol. 3. – 4: 240–254.
274. *Siu P.M. and Yuen Q.S.* «Supplementary use of HbA1c as hyperglycemic criterion to detect metabolic syndrome» // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2014. – vol. 6: 119.
275. *Skrapari I., Tentolouris N., Perrea D., Bakoyiannis C., Papazafropoulou A., Katsilambros N.* Baroreflex sensitivity in obesity: relationship with cardiac autonomic nervous system activity // *Obesity (Silver Spring)*. – 2007. – 15:1685–1693.
276. *Skylar J.S., Marks J.B., Schneiderman N.* Hypertension in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – 8: 100–105.
277. *Snijder M.B. et al.* A prospective study of dairy consumption in relation to changes in metabolic risk factors: the Hoorn Study // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – 16:706–709.
278. *Snijder M.B. et al.* Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – 85:989–995;
279. *Soedamah-Muthu S.S., Verberne L.D., Ding E.L., Engberink M.F. & Geleijnse J.M.* Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies // *Hypertension*. – 2012. – 60:1131–1137.
280. *Soltis E.E. and Cassis L.A.* Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1991. – 13(2):277–96.
281. *Song Yu.Y.* Three clustering patterns among metabolic syndrome risk factors and their associations with dietary factors in Korean adolescents: based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey of 2007–2010 // *Nutr. Res. Pract.* – 2015. – 9:199–206.
282. *Stamler J. et al.* Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *JAMA*. – 1986. – 28; 256:2823– 2828.
283. *Stansbury R.C., Strollo P.J.* Clinical manifestations of sleep apnea // *J. Thorac. Dis.* – 2015; 7(9):E298–310.
284. *Stefan N., Kantartzis K., Machann J., Schick F., Thamer C., Rittig K., Ballestrofer B., Machicao F., Fritsche A., Haring H.U.* Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – 168:1609– 1616.
285. *Stern M.P., Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M.* Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? // *Diabetes Care*. – 2004. – 27:2676–2681.

286. *Stocks T., Lukanova A., Johansson M., et al.* Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study // *Int. J. Obes.* – 2008. – 32:304–314.
287. *Stoian M., Stoica V.* The role of disturbances of phosphate metabolism in metabolic syndrome // *Medica.* – 2014. – 9:255–260.
288. *Stürmer T., Buring J.E., Lee I.M., Gaziano J.M., Glynn R.J.* Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – 15:2391–2397.
290. *Sun D.L., Wang J.H., Jiang B., Li L.S., Wu L., Wu H.Y., He Y.* Metabolic syndrome vs. its components for prediction of cardiovascular mortality: A cohort study in Chinese elderly adults // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2012. – 9:123–129.
291. *Tang L.* The relationship between serum ferritin and metabolic syndrome // *Zhejiang Medical Journal.* – 2007. – 29:1331–1333.
292. *Tangvarasittichai S.* Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus // *World J. Diabetes.* – 2015. – 6:456–480.
293. *Taylor J.* The hypertension detection and follow-up program a progress report // *Circ. Research.* – 1977. – 40:106–109.
294. *Tentolouris N., Tsigos C., Perea D., Koukou E., Kyriaki D., Kitsou E., et al.* Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women // *Metabolism.* – 2003. – 52:1426–1432.
295. *Testa R., Olivieri F., Bonfigli A., Sirolla C., Boemi M., Marchegiani F., Marra M., Cenerelli S., Antonicelli R., Dolci A.* Interleukin-6-174 G>C polymorphism affects the association between IL-6 plasma levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Prac.* – 2006. – 71:299–305.
296. *Timar R., Timar B., Degeratu D., Serafinceanu C., and Oancea C.* «Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus» // *The Journal of International Medical Research.* – 2014. – vol. 42. – 5: 1131–1138.
297. *Trayhurn et al.* Appetite and energy balance signals from adipocytes // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2006. – 361(1471): 1237–1249.
298. *Trevisan M., Liu J., Muti P., Misciagna G., Menotti A., Fucci F.* Risk Factors and Life Expectancy Research Group Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – 10:937–941.
299. *Troy L.M., Jacques P.F., Vasan R.S. & McKeown N.M.* Dairy intake not associated with metabolic syndrome but milk and yogurt intake is inversely associated with prevalence of hypertension in middle-aged adults // *FASEB Journal.* – 2010. – 24.
300. *Tsimihodimos V., Dounousi E., and Siamopoulos K.C.* Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment // *Am. J. Nephrol.* – 2008. – 28:958–973.
301. *Tumer N., Erdos B., Matheny M., Cudykier I., Scarpace P. J.* Leptin antagonist reverses hypertension caused by leptin overexpression, but fails to normalize obesity-related hypertension // *Hypertens.* – 2007. – 25:2471–2478.
302. United States Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2010, 7th edition // Washington (DC), Government Printing Office. – 2010.
303. *Van Greevenbroek M.M. et al.* Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences // *Neth. J. Med.* – 2013;71(4):174–87.
304. *Van Guilder G.P., Hoetzer G.L., Greiner J.J., Stauffer B.L., Desouza C.A.* Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults // *Obesity.* – 2006. – 14:2127–2131.
305. *Vanhala P.T., Vanhala M.J., Kumpusalo E.A., Takala J.K.* Predictive value of different types of obesity on onset of metabolic syndrome; 5-years follow-up study, in Abstracts of the XIV International Symposium on Atherosclerosis (Rome:). – 2006. – 1–591.
306. *Vardanyan Z., Trchounian A.* Fe(III) and Fe(II) ions different effects on *Enterococcus hirae* cell growth and membrane-associated ATPase activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – 417:541–545.
307. *Vari I.S., Balkau B., Kettaneh A., Andre P., Tichet J., Fumeron F., Caces E., Marre M., Grandchamp B., Ducimetiere P.* Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) // *Diabetes Care.* – 2007. – 30:1795–1801.
308. *Vidonho A. F., da Silva A.A., Catanozi S., Rocha J.C., Beutel A., Carillo B.A., et al.* Perinatal salt restriction: a new pathway to programming insulin resistance and dyslipidemia in adult wistar rats // *Pediatr. Res.* – 2004. – 56:842–848.

309. *Viridis A., Neves M. F., Amiri F., Viel E., Touyz R. M., Schiffrin E. L.* Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress // *Hypertension*. – 2002. – 40:504–510.
310. *Volp A.C., Alfenas R.C., Costa N.M., Minim V.P.R. et al.* Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004. – 52:537–549.
311. *Wallenius V., Wallenius K., Ahrén B., Rudling M., Carlsten H., Dickson S.L., Ohlsson C., Jansson J.O.* Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity // *Nat. Med.* – 2002. – 8:75–79.
312. *Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L., Morris R.W.* Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – 165:2644–2650.
313. *Wardlaw S.L.* Regulation of beta-endorphin, corticotropin-like intermediate lobe peptide, and alpha-melanotropin-stimulating hormone in the hypothalamus by testosterone // *Endocrinology*. – 1986. – 119:19–24.
314. *Welty T.K., Lee E.T., Yeh J., Cowan L.D., Go O., Fabsitz R.R., Le N.A., Oopik A.J., Robbins D.C., Howard B.V.* Cardiovascular disease risk factors among American Indians. The Strong Heart Study // *Am. J. Epidemiol.* – 1995. – 142:269–287.
315. *Winkler G., Kiss S., Ketszhelyi L., Sapi Z., Ory I., Salamon F., et al.* Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – 149:129–135.
316. *WHO.* A Global Brief on Hypertension. Geneva: World Health Organization. – 2013.
317. *WHO and IDF.* Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Technical Report Series, World Health Organization. – 2006.
318. *Wu J.T., Wu L.L.* Linking inflammation and atherogenesis: soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – 366:74–80.
319. *Wu S.H., Hui W.S., Liu Z., Ho S.C.* Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – 25:375–384.
320. *Xavier H., Monte O.* Atherosclerosis prevention in metabolic syndrome patients: from physiopathology to the farmacoconomics of statins treatment // *Rev. Bras. Med.* – 2005. – 62:197–204.
321. *Xiao X., Liu J., Luo B., Feng X., Su Y.* Relationship of dietary iron intake, body iron overload and the risk of metabolic syndrome // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2011. – 40:32–35.
322. *Xi B., He D., Hu Y., Zhou D.* Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009 // *Prev. Med.* – 2013. – 57:867–871.
323. *Yacowitz H., Fleischman A.I. & Bierenbaum M.L.* Effects of Oral Calcium Upon Serum Lipids in Man // *BMJ.* – 1965. – 1:1352–1354.
324. *Yadav A., Kataria M.A., Saini V.* «Role of leptin and adiponectin in insulin resistance» // *Clinica. Chimica. Acta.* – 2013. – vol. 417:80–84.
325. *Yaffe K., Ackerson L., Tamura M.K., Blanc P., John W., Sehgal A.R., et al.* Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) cognitive study // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – 58:338–345.
326. *Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., et al.* The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // *J. Amer. Med. Assoc.* – 2004. – 292:2237–2242.
327. *Yang T., Chou Y.C., Chu C.H., Lin S.H., Hsieh P.C., Hsu C.H., et al.* Metabolic syndrome and C-reactive protein concentration as independent correlates of chronic kidney disease // *Endoc. Res.* – 2014. – 39:94–98.
328. *Yegin Z.A., Iyidir O.T., Demirtas C., Suyani E., Yetkin ., Pasaoglu H., Ilhan C., Sucak G.T.* The interplay among iron metabolism, endothelium and inflammatory cascade in dysmetabolic disorders // *J. Endocrinol. Invest.* – 2015. – 38:333–338.
329. *Yoon J.H., Linton J.A., Koh S.B., Kang H.T.* Serum ferritin concentrations predict incidence of metabolic syndrome in rural Korean adults // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – 50:2057–2059.
330. *Yoon S., Assimes T.L., Quertermous T., Hsiao C.F., Chuang L.M., Hwu C.M., et al.* Insulin resistance: regression and clustering // *PLoS ONE.* – 2014. – 9:94129.
331. *Yun J.E., Won S., Mok Y., Cui W., Kimm H., and Jee S.H.* «Association of the leptin to high-molecular-weight adiponectin ratio with metabolic syndrome» // *Endocrine Journal.* – 2011. – vol. 58. – 9:807–815.

332. Yusuf S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet*. – 2005. – 366:1640–1649.
333. Yusuf S., Reddy S., Ôunpuu S., Anand S. Global burden of cardiovascular diseases part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies // *Circulation*. – 2001. – 104:2855–2864.
334. Zammit A.R., Katz M.J., Lai J.Y., Zimmerman M.E., Bitzer M., Lipton R.B. Renal function and cognitive composites of function in the Einstein Aging Study: A cross-sectional analysis // *J. Gerontol. Med. Sci.* – 2014.
335. Zanchetti, Alberto et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima—media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis // *J. Hyper.* – 2007. – 16; 7:949–961.
336. Zeidan A., Hunter J.C., Javadov S., Karmazyn M. mTOR mediates RhoA-dependent leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy // *Mol. Cell Biochem.* – 2011. – 352:99–108.
337. Zemel M.B. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2002. – 21:146–151.
338. Zhou J.R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – 86: 817–819.
339. Zhuo Q., Wang Z., Fu P. et al. «Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities» // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2009. – vol. 84. – 1:27–33.
340. Zhou X., Han D., Xu R., Li S., Wu H., Qu C., Wang F., Wang X., Zhao Y. A Model of Metabolic Syndrome and Related Diseases with Intestinal Endotoxemia in Rats Fed a High Fat and High Sucrose Diet // *PLoS One*. – 2014. – 9:115148.

Б.А. АЛЯВИ, Ж.К. УЗОКОВ

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ
ВА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Монография

Мухаррир	<i>Ш. Илҳомбекова</i>
Бадий мухаррир	<i>Ж. Гурова</i>
Техник мухаррир	<i>Д. Салихова</i>
Компьютерда саҳифаловчи	<i>Б. Бабаходжаева</i>

Оригинал-макет «NISO POLIGRAF» нашриётида тайёрланди.
Тошкент вилояти, Ўрта Чирчик тумани, «Оқ-Ота» ҚФЙ,
Машъал маҳалласи, Марказий кўчаси, 1 уй.
Лицензия рақами А1 №265. 24.04.2015.

Босишга 2017 йил 17 февралда рухсат этилди Бичими 60×90^{1/16}.
Офсет қоғози. «Times New Roman» гарнитураси. Кегли 11.
Шартли босма табағи 9,0. Нашр табағи 8,37. Адади 300 нусха. Буюртма №86.

«NISO POLIGRAF» МЧЖ босмахонасида босилди.
Тошкент вилояти, Ўрта Чирчик тумани, «Оқ-Ота» ҚФЙ,
Машъал маҳалласи, Марказий кўчаси, 1 уй.